

ALENTUNEEN MUNUAISTOIMINNAN, KREATINIININ, INSULIININ JA HOMOKYSTEIININ YHTEYS AIVOHALVAUSRISKIIN

Antton Valtteri Kokkonen
Opinnäytetyö (LL)
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos / kansanterveystiede
Huhtikuu 2015

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

Kokkonen Antton Valtteri

Alentuneen munuaistoiminnan, kreatiniinin, insuliinin ja homokysteiinin yhteys aivohalvaus-riskiin

Opinnäytetutkielma, 44 sivua, ei liitteitä

Tutkielman ohjaajat: professori LT Tomi-Pekka Tuomainen, dosentti LT Sudhir Kurl

Huhtikuu 2015

Taustatiedot: Kroonisella munuaistaudilla ja sydän- ja verisuonisairauksilla on jo pitkään tiedetty olevan kausaalista yhteyttä. Kohonnut riski erityisesti aivohalvaukselle on havaittu suureksi. Riskiä selittävät pitkälti tautien yhteiset riskitekijät. Otettaessa huomioon tunnetut sekoittavat tekijät on krooninen munuaissairaus kuitenkin edelleen merkittävä itsenäinen riskitekijä aivohalvauksille. Erilaiset munuaisten kautta poistuvat ureemiset, toksiset yhdisteet voisivat selittää tätä kohonnutta riskiä. Opinnäytetyössä tutkittiin heikentyneen munuaistoiminnan, kreatiniinin, insuliinin ja homokysteiinin itsenäistä yhteyttä kohonneeseen aivohalvaus-riskiin.

Menetelmät: Aineisto koostui 2401 miespuolisesta Itä-Suomen alueen tutkimushenkilöstä, joilla ei ollut aivohalvausta lähtötilanteessa. Kreatiniini ja insuliini oli mitattu kaikilta tutkimushenkilöiltä. Laskennalliset GFR-arvot määritettiin CKD-EPI-menetelmällä lähtötilanteen kreatiniini-arvon perusteella. Seuranta-aika oli 22 vuotta ja se päättyi vuonna 2006. Seuranta-aikana aivohalvauksia tapauhtui 228, joista aivoinfarktien osuus oli 183. Virtsan albumiinin (dU-Alb) yhteyttä päätetapahtumiin tutkittiin aineiston 1783 tutkimushenkilöllä ja homokysteiinin yhteyttä 311 tutkimushenkilöllä. Riskiä päätetapahtumille tutkittiin Coxin regressio-analyysillä.

Tulokset: Laskennallisen GFR-arvon itsenäinen riski otettaessa huomioon kaikki tarkasteltavat sekoittavat tekijät matalimmassa GFR-arvojen ryhmässä (GFR_e-arvot 0 – 76.55 ml/min/1.73m²) oli aivohalvaukselle 1.54-kertainen (95 % luottamusväli 1.05 – 2.25, p=0.027) ja aivoinfarktille 1.64-kertainen (95 % luottamusväli 1.07 – 2.52, p=0.023). GFR_e- arvot alle 60 ml/min/1.73m² (n=49) eivät osoittaneet tilastollisesti merkitsevää tulosta, mikä johtunee pienestä otoksesta. Kreatiniinin itsenäinen yhteys suurimpien pitoisuuksien ryhmässä (S-Krea ≥ 97 µmol/l) otettaessa huomioon kaikki tarkasteltavat sekoittavat tekijät oli aivohalvaukselle 1.46-kertainen (95 % luottamusväli 1.01 – 2.10, p=0.045) ja aivoinfarktille 1.52-kertainen (95 % luottamusväli 1.01 – 2.29, p=0.046). Vuorokausivirtsan albumiinilla, seerumin insuliinilla ja plasman homokysteiinipitoisuudella ei todettu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä aivohalvauksille otettua huomioon kaikki tarkasteltavat sekoittavat tekijät.

Johtopäätökset: Tutkimuksen perusteella alentunut munuaisten toiminta ja korkea kreatiinipitoisuus vaikuttavat olevan itsenäisiä riskitekijöitä aivohalvauksille. Riski on kohonnut tilastollisesti merkitsevästi ainoastaan huonoimmat arvot omaavissa ryhmissä, joten aavistuksen huonontuneen munuaisfunktion voidaan olettaa olevan vain varoittava löydös. Tutkimuksen perusteella on mahdollista, että plasman kreatiniinilla voisi olla itsenäinen rooli sydän- ja verisuonisairauksien patogeneesissä.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

Kokkonen Antton Valtteri

Evaluation of a role of reduced kidney function and elevated levels of creatinine, insulin and homocysteine as a stroke risk predictors

Thesis, 44 pages, no appendixes

Tutors: Tomi-Pekka Tuomainen, DrMedSc, professor; Sudhir Kurl, DrMedSc, docent

April 2015

Background: Earlier studies have shown there is a high occurrence of cardiovascular diseases among the patients with chronic kidney disease. Especially the risk of cerebrovascular diseases has been found even more significant. The elevated risk is mostly accounted for the shared risk factors of the diseases. After adjusting for common known risk factors chronic kidney disease still remains an independent significant risk factor for stroke. Various uremic toxic compounds might explain this elevated independent risk. The current thesis concentrates to evaluate the role of reduced kidney function and elevated levels of some uremic compounds as predictors of stroke risk.

Methods: The data was a representative population-based sample of 2401 men from Eastern Finland with no history of cerebrovascular events. Serum creatinine and insulin levels were measured for every participant. The estimated glomerular filtration rate (GFR_e) was defined by using creatinine-based CKD-EPI application. A follow-up time was around 22 years and was finished by 2006. There were 228 cases of stroke and 183 ischaemic strokes during the follow-up. Additionally we evaluated the connection of 24-hour urine albumin levels of 1783 participants and serum homocysteine of 311 participants with the risk of stroke. The associations of impaired kidney function and uremic compounds with the risk of stroke were analyzed using risk-factor-adjusted Cox proportional hazard models.

Results: The multivariable adjusted risk in the lowest quartile of GFR_e (GFR_e – values 0 – 76.55 ml/min/1.73m²) was 1.54-fold (95 % CI 1.05 – 2.25, p=0.027) for any stroke and 1.65-fold (95 % CI 1.07 – 2.53, p=0.022) for ischaemic stroke. GFR_e-values below 60 ml/min/1.73m² (n=49) did not indicate statistically significant results, which is most likely due to the small number of participants in the particular group. The multivariable adjusted risk of the highest quartile of serum creatinine (S-Krea ≥ 97 µmol/l) was 1.46-fold (95 % CI 1.01 – 2.10, p=0.045) for any stroke and 1.52-fold (95 % CI 1.01 – 2.29, p=0.046) for ischaemic stroke. 24-hour urine albumin, serum insulin and plasma homocysteine did not indicate relation to stroke after multivariable adjustment.

Conclusions: Current study suggests there is an independent connection between impaired kidney function and elevated serum creatinine levels with the risk of stroke. The elevated risks can be pointed out only in the most prominent quartiles of each marker. It could be assumed a mildly impaired kidney function is only a cautionary discovery when estimating the stroke risk. There is a possibility that as a uremic toxic compound the serum creatinine might have an independent role in the pathogenesis of cerebrovascular diseases.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	5
2 TEOREETTINEN TAUSTA.....	7
2.1 Aivohalvaus ja aivoverenkiertohäiriöt	7
2.1.1 Määritelmä	7
2.1.2 Epidemiologia.....	7
2.1.3 Diagnostinen luotettavuus.....	8
2.1.4 Riskitekijöitä	8
2.2 Krooninen munuaisten vajaatoiminta.....	11
2.2.1 Määritelmä	11
2.2.2 Epidemiologia.....	11
2.2.3 Aiheuttajat.....	12
2.2.4 Diagnostinen luotettavuus.....	12
2.2.5 Ureemiset yhdisteet	13
2.3 Aivohalvaus ja krooninen munuaisten vajaatoiminta	14
2.3.1 Komorbiditeetti.....	14
2.3.2 Yhteiset riskitekijät.....	15
2.4 Munuaisfunktion määrittäminen	15
2.4.1 Käytännön periaatteet.....	15
2.4.2 Laskennallinen GFR.....	16
2.4.3 Menetelmät.....	17
2.5 Proteinuria munuaisten vajaatoiminnassa.....	20
2.5.1 Yleistä.....	20
2.5.2 Diagnostiikka	20
2.5.3 Virhelähteet.....	21
2.6 Tietoa tarkasteltavista ureemisista yhdisteistä.....	21
2.6.1 Kreatiniini	21
2.6.2 Insuliini.....	22
2.6.3 Homokysteini.....	22
2.6.4 Kystatiini C	23
3 TUTKIMUS.....	24
3.1 Tutkimuksen tarkoitus.....	24
3.2 Hypoteesi	24
4 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	25

4.1 Tutkimushenkilöt.....	25
4.2 Biokemialliset analyysit	25
4.3 Kreatiniinin ja GFR _e -arvon määrittäminen	26
4.4 Kovariaattien ottaminen huomioon	26
4.5 Päätetapahtumien selvittäminen	26
4.6 Tilastollinen analyysi	27
5 TULOKSET.....	27
5.1 Lähtötilanteen tietoja tutkimushenkilöistä.....	27
5.2 Munuaistaudin esiintyvyys aineistossa	28
5.3 GFR _e -arvon yhteys aivohalvauksiin	29
5.4 Virtsan albumiinin yhteys aivohalvauksiin.....	31
5.5 Sekoittavien tekijöiden yhteys aivohalvauksiin	32
5.6 Ureemisten yhdisteiden yhteys aivohalvauksiin.....	33
5.6.1 Kreatiniini	33
5.6.2 Insuliini.....	35
5.6.3 Homokysteiini.....	37
6 TULOSTEN TARKASTELU JA POHDINTA	38
7 LÄHDELUETTELO.....	41

1 JOHDANTO

Kroonisen munuaisten vajaatoiminnan ja sydän- ja verisuonisairauksien välinen yhteys on tunnettu jo pitkään. Lisääntynyt riski erityisesti aivohalvaukselle on havaittu suuremmaksi kuin muille sydän- ja verisuonisairauksille (Toyoda & Ninomiya, 2014). Sairauksien välinen korrelaatio selittyy pitkälti yhteisillä riskitekijöillä. Tunnettujen riskitekijöiden huomioon ottamisen jälkeen pysyy krooninen munuaistauti kuitenkin edelleen merkittävänä itsenäisenä riskitekijänä aivohalvaukselle (Ninomiya, et al., 2009) (Lee, et al., 2010).

Erilaiset ureemiset toksiset yhdisteet voisivat selittää tätä kohonnuttua itsenäistä riskiä. Suureen joukkoon ureemisiä yhdisteitä luokitellaan kaikki munuaisten kautta poistuvat yhdisteet. Yhteistä niille on niiden pitoisuuden kohoaminen veressä kroonisen munuaistaudin vaikeusasteen edetessä. Joillakin yhdisteillä on todettu aktiivisia solutason vaikutuksia. Esimerkiksi kreatiniinilla ja homokysteiinillä on havaittu verisuonten endoteelin toimintaa häiritseviä vaikutuksia in-vitro-menetelmin (Pasternack, 2012). On mahdollista, että joillakin munuaisten kautta poistuvilla yhdisteillä on suora vaikutus verisuonitautien patogeneesissä. Aikaisempien tutkimusten perusteella laskennallisella GFR-arvolla ja kreatiniinilla on todettu itsenäistä yhteyttä aivohalvaukseen (Ovbiagele, et al., 2013). Myös homokysteiinillä on todettu yhteyttä päätapahtumiin mutta sen pitoisuuden alentaminen ei ole kuitenkaan pienentänyt riskiä (Casas, et al., 2005) (Manolescu, et al., 2010). Insuliinilla on saatu eri tutkimuksissa ristiriitaisia tuloksia (Li, et al., 2014) (Xun, et al., 2013).

Opinnäytetyön tavoitteena oli aluksi perehtyä aiheetta käsittelevään tutkittuun tietoon. Tämän jälkeen etsittiin KIHHD-aineiston (Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study) epidemiologisessa retrospektiivisessä seuranta-aineistossa heikentyneen munuaistoiminnan ja aivohalvauksen kausaalista yhteyttä. Munuaisfunktio määritettiin laskennallisen GFR-arvon (GFR_e) ja virtsan vuorokausialbumiinin (dU-Alb) mukaan. Laskennallinen GFR-arvo saatiin käyttämällä kreatiniinipohjaista CKD-EPI-menetelmää. Opinnäytetyössä tarkasteltiin ureemisista yhdisteistä kreatiniinin, insuliinin ja homokysteiinin yhteyttä aivotapahtumiin. Kaikki analyysit tehtiin käyttämällä Coxin regressiomallia ja niissä huomioitiin asteittain sekoittavina tekijöinä tautien tunnetut yhteiset riskitekijät.

Opinnäytetyö alkaa kirjallisuuskatsauksella, jossa tuodaan esille tarvittavaa ajankohtaista tietoa aiheesta. Aluksi on tietoa aivohalvauksesta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta ja näiden sairauksien yhteydestä toisiinsa. Seuraavaksi esitellään erilaisia käytännön tapoja määrittää munuaisfunktiota ja tuodaan ilmi muun muassa eri menetelmien kliinistä luotettavuutta. Kirjallisuuskatsauksen lopussa on tietoa tarkasteltavista ureemisista yhdisteistä. Esitetään näihin liittyvä mahdollinen tutkittu itsenäinen yhteys aivohalvausriskiin ja tietoa niiden tunnetusta toksisuudesta.

Tutkimusosion alussa annetaan tietoa käytetystä aineistosta ja tutkimusmenetelmistä. Kerrotaan muun muassa aineiston valinnasta, munuaisfunktion määrittämistavasta, päätetapahtumien selvittämisestä, laboratoriokokeiden näytteenotto- ja analysointitavasta sekä kerrotaan tutkimuksessa huomioon otettavat sekoittavat tekijät. Tämän jälkeen analysointivaiheessa kerrotaan alkuun tutkimushenkilöiden erilaisia tarvittavia demografisia tietoja. Seuraavaksi tutkitaan laskennallisen GFR-arvon ja virtsan albumiinin yhteyttä aivohalvauksille. Lopuksi tutkitaan kreatiniinin, insuliinin ja homokysteiinin yhteyttä aivohalvauksille.

Tutkimusosion viimeisessä tulosten tarkastelu ja pohdinta osiossa arvioidaan muun muassa saatujen tulosten näytön vahvuutta, mekanismeja, virhelähteitä ja mahdollista vaikuttavuutta.

2 TEOREETTINEN TAUSTA

2.1 Aivohalvaus ja aivoverenkiertohäiriöt

2.1.1 Määritelmä

Aivohalvaus (stroke) on kliininen nimitys, jolla tarkoitetaan kahta erityyppistä tilaa: aivoverisuoniston tukoksen aiheuttamaa aivoaineen vakavaa perfuusiohäiriötä eli aivoinfarktia tai aivovaltimon verenvuotoa eli hemorragiaa. Määritelmään kuuluvia valtimovuotoja ovat suoraan aivokudokseen vuotava aivoverenvuoto (ICH) sekä valtimovuoto lukinkalvonalaiseseen tilaan eli subaraknoidaalivuoto (SAV). Aivoverenkiertohäiriö on laajempi käsite, joka ottaa huomioon myös ohimenevän aivoverenkiertohäiriön eli TIA-kohtauksen. Pinnallisemmat, tavallisesti trauman seurauksena ilmaantuvat epi- ja subduraalivuodot eivät kuulu aivoverenkiertohäiriöihin. (Soinila, et al., 2006)

2.1.2 Epidemiologia

Aivohalvaukseen sairastuu vuosittain Suomessa noin 14 000 henkilöä. Tautia on Suomessa jonkin verran enemmän naisilla kuin miehillä. Noin 75 % aivohalvauksista johtuu aivoinfarktista ja noin 25 % aivoverenvuodoista. Aivoinfarkteista noin 25 % selittyy suurten suonten ateroskleroosilla, 25 % pienten suonten taudilla eli mikroangiopatiolla ja 25 % sydänperäisillä emboliolla. Lopuissa tapauksissa syy ei selviä edes perusteellisten tutkimusten jälkeen. Vaikka Suomessa väestö ikääntyy, on aivoinfarktin ilmaantuvuus vähentynyt viime vuosikymmenien aikana (Työryhmä, 2011). Tämä voidaan ainakin osittain selittää parantuneella sydän- ja verisuonisairauksien sekä eteisvärinäpotilaiden hoidolla. (Työryhmä, 2011) (Roine, 2013)

Suomessa aivohalvaus on neljänneksi yleisin kuolinsyy sepelvaltimotaudin, syöpäsairauksien ja dementian jälkeen. Kuolemantapauksia on vuosittain noin 1800 miestä ja 2600 naista. Maailmanlaajuisesti aivohalvaus on toiseksi yleisin kuolinsyy selittäen noin 10 % kuolemantapauksista. (Työryhmä, 2011)

2.1.3 Diagnostinen luotettavuus

Aivoinfarkti ja aivoverenvuodot oireilevat usein samankaltaisesti. Taudit diagnosoidaan ja erotetaan toisistaan samoilla menetelmillä, TT- ja MRI-kuvantamisella. Kuvissa todettu tauti on diagnostisesti lähes varma. Virhelähteenä on lähinnä ajallisesti vanhemman löydöksen virheellisesti tulkittu yhteys tähänhetkisiin oireisiin tai kuolinsyyhyn. Esimerkiksi enkefaliitit ja muut keskushermostoinfektiot voivat oireilla samankaltaisesti (Häppölä, 2013). Aivoinfarkti näkyy usein pienellä viiveellä kuvissa mutta diagnoosi varmistuu myöhemmin otettavalla kontrollikuvalla. Joskus aivohalvaukset ilmenevät äkkikuolemana. Kaikissa epäselvissä kuolemantapauksissa suoritetaan lääketieteellinen tai oikeuslääketieteellinen ruumiinavaus, joka viime kädessä varmistaa diagnoosin. Kaiken kaikkiaan Suomessa tehdyt aivohalvausdiagnoosit ovat luotettavia. Itä-Suomen alueella vuodesta 1984 vuoteen 1993 TT-kuvaus aivohalvausdiagnoosissa suoritettiin 90 %:lle potilaista. Vuoteen 1997 mennessä TT-, MRI-kuvaus tai ruumiinavaus tehtiin kaikille aivohalvauspotilaille ja tämä toimintatapa on jatkunut siitä lähtien (Kurl, et al., 2009). (Soinila, et al., 2006)

2.1.4 Riskitekijöitä

Aivohalvauksien yhteisiä riskitekijöitä ovat korkea ikä, kohonnut verenpaine, diabetes, metabolinen oireyhtymä, alhainen fyysinen suorituskky, tupakointi ja runsas alkoholin käyttö (Soinila, et al., 2006). Korkea ikä on aivohalvauksen merkittävin riskitekijä (Soinila, et al., 2006). Kohonnut verenpaine on tärkein hoidettavissa oleva riskitekijä. Diabeteksen aiheuttama riski taas riippuu sen aikaansaamista lisäsairauksista. Riskitekijöistä puhuttaessa taudit on hyvä huomioida myös erikseen. Sekä yhteiset että tautikohtaiset spesifimmät riskitekijät määritetään taulukoissa 1-3. (Soinila, et al., 2006) (Työryhmä, 2011)

Suurin osa aivohalvauksista ilmaantuu henkilöille, joilla on useampi kuin yksi riskitekijä (Soinila, et al., 2006). Aivoinfarktin ilmaantuvuudesta 90 % selittyy kymmenen yleisimmän riskitekijän avulla (Työryhmä, 2011). Laajasta riskitekijöiden kirjosta johtuen, erääksi hoitotyökaluksi on laadittu suomalaisen FINRISKI-aineiston perusteella laskuri, joka ennustaa todennäköisyydet sairastua aivohalvaukseen ja sydäninfarktiin seuraavan kymmenen vuoden

aikana (THL, 2014). Laskuri ottaa riskitekijöistä huomioon sukupuolen, iän, tupakoinnin, sukurassitteen sydän- ja verisuonisairauksille, diabeteksen, systolisen verenpaineen ja kolesteroliarvoista kokonais- ja HDL-kolesterolin. Laajemmasta eurooppalaisesta aineistosta on tehty samaan tarkoitukseen myös SCORE-laskuri ja -taulukko, jotka ottavat huomioon sukupuolen, iän, verenpaineen ja kokonaiskolesterolin (Escardio, 2012). Iso-Britanniassa on vuodesta 2009 lähtien ollut käytössä QRISK 2-laskuri. Tämä apuväline kattaa huomattavasti enemmän riskitekijöitä kuin aiemmin mainitut FINRISKI ja SCORE. QRISK 2:ssa huomioon otettavia riskitekijöitä ovat ikä, sukupuoli, etnisuus, asuinkunta, tupakointi, diabetes, sukurassite sepelvaltimotautidille, krooninen munuaisten vajaatoiminta, eteisvärinä, verenpainelääkitys, reumaattinen nivelsairaus, kokonaiskolesterolin/HDL-suhde, systolinen verenpaine ja BMI (Ltd, 2014). Laskuri on syrjäyttänyt maassa aiemmin käytössä olleen Framingham-laskurin sen paremman tautien ennustuskyvyn ansiosta (Hippisley-Cox, et al., 2008). Huomionarvoista on se, että tässä laskurissa krooninen munuaissairaus on huomioitu itsenäisenä riskitekijänä. (Työryhmä, 2011)

TAULUKKO 1. Aivohalvauksen yhteiset riskitekijät (Työryhmä, 2011) (Soinila, et al., 2006) (Kurl, et al., 2004) (Kurl, et al., 2006) (Kurl, et al., 2009)

Riskitekijät	Lisätietoa
Ikä	Merkittävin riskitekijä
Kohonnut verenpaine	Tärkein hoidettavissa oleva riskitekijä
Sukupuoli	Miehillä suurempi riski, sukupuolien ero tasoittuu 70 ikävuoden jälkeen
Diabetes	Riski kasvaa liitännäissairauksien mukaan
Metabolinen oireyhtymä	Myös pelkkä lihavuus riskitekijä
Alhainen fyysinen suorituskyky	Erityisesti alhainen kardiorespiratorinen funktio
Sydämen natriureettiset peptidit	Korkea BNP lisää enemmän kuin ANP
Tupakointi	Riski on suhteessa savukemäärään
Huumeiden käyttö	Kokaiini ja amfetamiini
Runsas alkoholin käyttö	Vähäisellä käytöllä jopa suojaavaa vaikutusta

TAULUKKO 2. Aivoinfarktin riskitekijät (työryhmä, 2011)

Riskitekijät	Lisätietoa
Sydänsairaudet	Eteisvärinä on tärkein, aivohalvausriski 5-17-kertainen Useat sydänsairaudet lisäävät embolisen aivohalvauksen riskiä
Kaulavaltimoahtaus	Yli 65-vuotiailla yli 50 %: ahtaumia on 5-10 %:lla ja tähän liittyy vuosittainen 1-3 %:n aivoinfarktiriski
Dyslipidemia	Suurentuneet kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuus, kohonnut triglyseridipitoisuus ja matala HDL-kolesterolipitoisuus ovat kaikki riskitekijöitä
Homokysteiini	Jos on koholla, on riskitekijä, alentaminen ei kuitenkaan vähennä verisuonitapahtumia
D-vitamiinin puute	Vanhuksilla riskitekijä
Protromboottiset tilat	Erityisesti nuorten henkilöiden aivoinfarktien taustalla
Kuorsaus ja uniapnea	Kuorsaus itsenäinen riskitekijä, riski 1-3-kertainen. Uniapnean kohonnut riski liittyy muuhun komorbiditeettiin
Infektiot	Krooniset infektiot lisäävät verisuonten seinämämuutoksia
Suolan runsas käyttö	Nostaa verenpainetta, mutta on myös itsenäinen riskitekijä
Sukupuoli- ja hormonien käyttö	Riski kasvaa kolmen vuoden käytön jälkeen
Henkinen kuormitus	Masennus lisää aivoinfarktiriskiä vanhuksilla

TAULUKKO 3. Aivoverenvuodon riskitekijät (Soinila, et al., 2006) (Hernesniemi, 2010)

Riskitekijä	Lisätietoa
Vuotamattomat aneurysmat	80 %:lla SAV-potilaista. Esiintyy joskus suvuittain
Arteriovenoosi malformaatio	5 %:lla SAV-potilaista
Antikoagulanttihoito	Varfariinihoidossa INR tulee olla hoitotasolla

2.2 Krooninen munuaisten vajaatoiminta

2.2.1 Määritelmä

Molemmissa munuaisissa on noin miljoona nefronia eli munuaisten toiminnallista yksikköä, jotka kukin sisältävät yhden glomeruluksen eli munuaiskeräsen. Plasman suodattuminen glomerulusten kautta on munuaisten kliinisesti tärkein funktio. Tätä plasman suodattumiskykyä voidaan arvioida määrittämällä glomerulusten suodattumisnopeus (GFR). Eri syistä johtuva merkittävä toimivien nefronien alentunut määrä johtaa alentuneeseen glomerulaariseen plasman suodattumiskykyyn. Kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa on kyse pysyvästä tilasta. Tila koskee aina molempia munuaisia. Lievässä taudissa myös pelkkä virtsan raja-arvot ylittävä proteiinin määrä on merkki taudista. Kliinisesti munuaisten vajaatoiminnan aste jaetaan GFR-arvon mukaan ohessa olevan taulukon 4 mukaisesti. (Pasternack, 2012)

TAULUKKO 4. Kroonisen munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen luokittelu, vaiheet 1-5 (Pasternack, 2012)

Vaihe	Munuaistaudin vajaatoiminnan aste	GFR _e ml/min
1	Normaali GFR, mutta munuaistaudin löy-	>90
2	Lievä	60-89
3	Kohtalainen	30-59
4	Vaikea	15-29
5	Loppuvaihe	<15 tai dialyysihoito

2.2.2 Epidemiologia

Kroonisen munuaisten vajaatoiminnan esiintyvyydestä ja ilmaantuvuudesta ei ole väestötasolla tarkkaa tietoa. Eräs syy tähän on taudin pitkä oireettomuus. Hoitoon hakeudutaan usein vasta taudin myöhäisessä vaiheessa tai päätetapahtumien yhteydessä. Epidemiologiset tiedot esiintyvyydestä perustuvat siis pitkälti arvioihin. Suomessa kroonista munuaisten vajaatoimintaa arvioidaan olevan noin 15 %:lla (vaiheet 1-5) väestöstä (Ry, 2009). Lievää tautia epäillään olevan noin 10 %:lla (vaiheet 1-2) ja kohtalaista tai vaikeaa tautia noin 5 %:lla (vaiheet 3-4)

(Ry, 2009). Dialyysipotilaiden määrittäminen on luonnollisesti tarkka ja potilaiden (sekä hemo- että peritoneaalidialyysi) määräksi Suomessa vuonna 2012 raportoitiin 1774 eli noin 0.033 % (vaihe 5) väestöstä (Tertti, 2013). Yhdysvalloissa väestön prevalenssiksi kroonisen munuaistaudin osalta saatiin vuonna 2004 seuraavia lukuja: vaiheet 1-4 (13.1 %), vaihe 1 (1.8 %), vaihe 2 (3.2 %), vaihe 3 (7.7 %), vaihe 4 (0.25 %) (Coresh, et al., 2007). Huomattavaa tässä yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa on lievän taudin alhainen prevalenssi, joka tosin selittyy hoitoon hakeutumisen puutteissa taudin alkuvaiheessa. Ilmiötä voidaan pitää maailmanlaajuisena ja lievän taudin kartoittaminen väestöstä kuuluukin kroonisen munuaistaudin suurimpiin haasteisiin. (Pasternack, 2012)

2.2.3 Aiheuttajat

Munuaisvauriota ja sen seurauksena ilmenevää kroonista munuaisten vajaatoimintaa voivat aiheuttaa useat erilaiset syyt. Aiheuttajat voidaan jakaa tautimekanismien mukaisesti primaariin, sekundaariin, virtsatie-esteistä johtuviin sekä virtsatieinfektioihin.

Primaarisia syitä ovat muun muassa glomerulonefriitit, interstitiaalfriitit, kystiset munuaistaudit, Alportin oireyhtymä ja monet harvinaiset periytyvät ja synnynnäiset munuaistaudit ja epämuodostumat. Sekundaarisia syitä ovat diabeettinen nefropatia, ateroskleroosi, vaskuliitit, autoimmuunit sidekudostaudit, amyloidoosi, multippeli myelooma, lääkkeet ja toksinit. Obstruktiivisia syitä taas eturauhasen liikakasvu ja syöpä, retroperitoneaalinen fibroosi, virtsakitauti ja lantion ja retroperitoneumin kasvaimet ja arpirosessit. Virtsateiden infektiosta tärkeimpänä ovat krooninen pyelonefriitti ja virtsateiden tuberkuloosi. (Pasternack, 2012)

2.2.4 Diagnostinen luotettavuus

Diagnoosi tehdään munuaisten GFR-arvon (vaiheet 2-5) tai tautiin sopivan proteinurian (vaihe 1) perusteella. Ks. kappaleet ”2.4: Munuaisfunktion määrittäminen” ja ”2.5: Proteinuria munuaisten vajaatoiminnassa”. Todellinen GFR-arvo voidaan todeta inuliinilla tai lähes yhtä tarkasti isotooppimenetelmillä, mutta käytännössä näitä ei voida soveltaa väestötasolla menetel-

mien kalliiden kustannusten vuoksi (Uotila, et al., 2014). Väestötasoon soveltuvilla laskentatavoilla erityisesti kreatiniiniin pohjautuvalla CKD-EPI:llä diagnostinen luotettavuus on parantunut aiemmasta ja tätä suositellaankin otettavaksi käyttöön ensisijaiseksi menetelmäksi (Members, 2013). Tutkimusten perusteella CKD-EPI:llä määritetty GFR-arvo on luotettava pienillä GFR-arvoilla (alle 60 ml/min/1.73m²), mutta laskentakaavan tarkkuus heikkenee GFR-arvojen suurentuessa (Xie, et al., 2013). Kreatiniinin eräänä diagnostisena ongelmana ovat sen antamat todellista suuremmat arvot suuren lihasmassan omaaville ja pienemmät arvot aliravituille henkilöille (Saha, 2013). Kystatiini C on markkerina lupaavampi mutta tämän pohjalta tehdyt laskentakaavat eivät ole yhtä pitkälle kehitettyjä kuin kreatiniinipohjaiset kaavat, minkä seurauksena kroonisen munuaistaudin merkkiaineena se jää luotettavuudeltaan vielä jälkeen (Ryhmä, 2012).

Proteinurian toteamisella virtsasta on myös omia virhelähteitä (Ala-Houhala, 2013). Määrä saattaa nousta virtsassa tilapäisesti kuumeen, kroonisen tulehdustaudin, fyysisen rasituksen, sydämen vajaatoiminnan, korkean verenpaineen ja palovammojen yhteydessä (Ala-Houhala, 2013). Lisäksi noin 5 %:lla nuorista miehistä esiintyy ortostaattista eli pystyasennossa ilmenevää proteinuriaa (Ala-Houhala, 2013). Virtsan proteiinin määrä vaihtelee päivän aikaan, joten pitoisuuden määrittäminen vuorokausivirtsasta on luotettavinta. Liuskakokeet ovat suuntaa antavia ja virhelähdettä näissä voivat aiheuttaa virtsan kontaminaatio ja emäksisyys. Ensimmäisen kerran havaittu proteinuria menetelmästä riippumatta tulee aina kontrolloida. Tällä hetkellä kroonisen munuaistaudin diagnostiikan suurimpana haasteena väestötasolla on puutteet hoitoon hakeutumisessa taudin lievemmissä vaiheissa 1-3 (Pasternack, 2012).

2.2.5 Ureemiset yhdisteet

Ureemisilla yhdisteillä tarkoitetaan laajasti kaikkia munuaisten kautta suodattuvia molekyylejä. Tavallisesti näiden yhdisteiden pitoisuus veressä kasvaa munuaisten toiminnan heiketessä. Ureemisia yhdisteitä on suuri määrä. Näitä ovat muun muassa vesi, natrium, kalsium, fosfaatti ja muut elektrolyytit sekä erilaiset ureemiset toksiset yhdisteet. Monen epäiltyjen ureemisten toksisten yhdisteiden näyttö niiden haitallisuudesta on osoitettu vasta koe-eläimillä ja in vitro-tutkimuksissa (Pasternack, 2012). In-vitro-menetelmin tutkittuja aineita ovat muun muassa

kreatiniini, urea, fosfaatti, homokysteiini, parathormoni, eteisen natriureettinen peptidi ja oksalaatti (Pasternack, 2012). Yhdisteillä voi olla jokin vaikutus eri sairauksien patogeneesissä. Aivohalvauksen osalta on saatu viitettä, että esimerkiksi natriureettisilla peptideillä (Kurl, et al., 2009), fosfaatilla (Ellama & Chico, 2012) ja homokysteiinillä (Casas, et al., 2005) on itsenäinen yhteys sairauden insidenssiin.

2.3 Aivohalvaus ja krooninen munuaisten vajaatoiminta

2.3.1 Komorbiditeetti

Jo pitkään on havaittu epidemiologinen yhteys kroonisen munuaisten vajaatoiminnan ja sydän- ja verisuonitautien välillä. Joidenkin tutkimusten mukaan munuaistaudin yhteys erityisesti aivohalvaukseen on vielä merkittävämpi kuin yhteys muihin sydän- ja verisuonisairauksiin (Toyoda & Ninomiya, 2014). Laajassa aihetta käsittelevässä kirjallisuuskatsauksessa kroonista munuaisten vajaatoimintaa ($\text{GFR}_{\text{e}} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) todettiin aivoinfarktipotilaiden keskuudessa 20 – 35 %:lla ja aivoverenvuotopotilailla 20 – 46 %:lla (Toyoda & Ninomiya, 2014). Samassa tutkimuksessa munuaisten vajaatoiminnan väestötason prevalenssiksi arvioitiin 4–11 %. Tämä asetelma ei antanut vastauksia mahdollisesta kausaalisesta yhteydestä tautien välillä. Tulokset voivat selittyä myös tautien yhteisillä riskitekijöillä, joiden vaikutusta ei otettu huomioon. Lisäksi eteisvärinää esiintyy kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa vaikeusasteesta riippuen 7-27 %:lla, kun sen prevalenssi väestötasolla on $<10\%$ (Aronow, 2009). Eteisvärinä on voimakas aivoinfarktin riskitekijä, mutta ei ilmeisesti liity kausaalisesti munuaistautiin. (Toyoda & Ninomiya, 2014)

Kausaliteettiakin on todettu muissa tutkimuksissa (Toyoda, 2013). Kun kartoitetaan munuaistaudin roolia aivohalvauksen riskitekijänä, kausaliteettia tautien välille etsitään tavallisesti järjestyksessä aiheuttaako krooninen munuaisten vajaatoiminta kohonneen aivohalvausriskin. Laajassa meta-analyysissä ($n=284\,672$) GFR_{e} -arvon $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ alittavilla henkilöillä todettiin 43 % (95% CI 31–57) kohonnut itsenäinen aivohalvausriski (Lee, et al., 2010). Toisessa meta-analyysissä ($n=140\,231$) havaittiin myös proteinurian lisäävän itsenäisesti riskiä aivohalvaukseen jopa 71 % (95% CI 39–110) (Ninomiya, et al., 2009).

2.3.2 Yhteiset riskitekijät

Kroonisen munuaisten vajaatoiminnan ja aivohalvauksen yhteisiä riskitekijöitä ovat korkea ikä, diabetes, verenpainetauti, dyslipidemia, lihavuus ja tupakointi (Toyoda, 2013). Nämä kaikki ovat myös tyypillisiä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä. Yhteiset riskitekijät eivät toistaiseksi selitä kausaliteettia täysin. Kahden aiemmin mainitun meta-analyysin perusteella krooninen munuaisten vajaatoiminta olisi perinteiset sydän- ja verisuonitautien riskitekijät huomioon ottaen edelleen merkittävä itsenäinen riskitekijä aivohalvaukselle (Lee, et al., 2010; Ninomiya, et al., 2009).

On saatu näyttöä joillekin uusille riskitekijöille perinteisten yhteisten riskitekijöiden rinnalle. Näitä ovat muun muassa krooninen tulehdustila, sympaattisen hermoston yliaktiivisuus, oksidatiivinen stressi ja erilaiset ureemiset yhdisteet. (Toyoda & Ninomiya, 2014). Lisäksi jo aiemmin mainituista ureemisista yhdisteistä yhteyttä on saatu osoitettua toistaiseksi natriureettisten peptidien (Kurl, et al., 2009), fosfaatin (Ellama & Chico, 2012) ja homokysteiinin osalta (Casas, et al., 2005). Yhtenä uutena ureemisten yhdisteiden tutkimuslöydöksenä on munuaisten tubuluksissa vaikuttava Klotho-geenin/-proteiinin aktiivisuuden säätelevä vaikutus kaikissa sydän- ja verisuonisairauksissa (Moe, 2012).

2.4 Munuaisfunktion määrittäminen

2.4.1 Käytännön periaatteet

Glomerulaarista munuaisfunktiota voidaan mitata yhdisteillä, jotka suodattuvat elimistöstä ainoastaan glomerulusten kautta. Yhdisteiden pitoisuudet suurenevat munuaisfunktion laskiessa. Luotettavan markkerin ominaisuuksia ovat siihen kohdistuvat vähäiset muutokset muun tekijän, kuten elimistön koostumuksen ja ruokavalion mukaan. Käytännön kannalta väestötasolla on myös tarpeellista, että yhdiste on elimistön oma aineenvaihduntatuote eikä elimistöön parenteraalisesti erikseen laitettava (vrt. inuliini). Tällä hetkellä kliinisesti käytettäviä markkereita ovat kreatiniini, plasman urea ja kystatiini C. Kreatiniinia käytetään aikuisilla ensisijai-

sesti. Urea-arvo vaihtelee muita markkereita enemmän ja käyttöaihe perustuu lähinnä pitkälle edenneiden tautitapausten seurantaan. Kystatiini C on markkerina kreatiniinia lupaavampi, mutta sen laskentakaavat eivät ole niin pitkälle kehitettyjä kuin esimerkiksi kreatiniinipohjainen CKD-EPI (Ryhmä, 2012). Käytännön työssä kystatiini C jää usein vielä jälkeen (Ryhmä, 2012). Mainittujen yhdisteiden käyttö perustuu laskennallisen GFR-arvon määrittämiseen. Todellinen GFR-arvo voidaan määrittää poikkeustapauksissa inuliinilla ja isotooppimenetelmillä, mutta näillä menetelmillä on huomattavan kalliit kustannukset. (Saha, 2013)

2.4.2 Laskennallinen GFR

Laskennallinen GFR eli GFRe perustuu arvioon todellisesta GFR-arvosta. Laskennallinen GFR-arvo voidaan määrittää eri menetelmien avulla. Kliinisessä käytössä olevat laskentatavat pohjautuvat pääasiassa kreatiniini-arvoon ja lisäksi niissä otetaan huomioon tutkittavan muita ominaisuuksia käytettävästä menetelmästä riippuen. Myös kystatiini C -pohjaisia ja sekä kreatiniinin että kystatiini C:n yhdistäviä laskentatapoja on käytössä harvemmin. (Uotila, et al., 2014)

Kreatiniini-arvo vaihtelee jonkin verran lihasmassan määrän, ruokavalion ja perussairauksien mukaan, mikä lisää sen epäluotettavuutta (Huslab, 2014). Myöhemmin esitettäviä laskentatapoja sekä kreatiniinia merkkiaineena käytetään tavallisesti kroonisen munuaisten vajaatoiminnan diagnostiikassa. Akuutissa munuaisten vajaatoiminnassa kreatiniiniarvoa verrataan aina potilaan perustasoon ja lisäksi seurataan myös muita markkereita, kuten diureesia, elimistön suola- ja tarvittaessa pH-tasapainoa. Kliinisessä työssä kroonisen munuaistaudin diagnoosiin liittyvä GFRe määritetään Internetin laskentaohjelmien avulla (Kouri & Ikäheimo, 2014). (Uotila, et al., 2014)

Perinteisesti GFRe-arvo määritetään joko Cockcroft-Gaultin kaavalla (Cockcroft & Gault, 1976) tai uudemmalla MDRD-yhtälöllä (Levey, et al., 2000). Näiden lisäksi uudempana menetelmänä on Suomessakin kliniseen käyttöön juuri tullut CKD-EPI-yhtälö, joka vaikuttaa antavan vielä vähäisempää systemaattista virhettä, kuin aiemmat menetelmät (Levey, et al., 2009). GFRe voidaan määrittää myös kystatiini C:n pitoisuuteen perustuvilla yhtälöillä (Grubb,

et al., 2005) mutta tätä käytetään lähinnä lapsipotilailla. Näiden lisäksi on kehitelty joitakin kreatiniinin ja kystatiini C:n yhdistäviä yhtälöitä, joista on saatu lupaavia tuloksia (Inker, et al., 2012).

2.4.3 Menetelmät

2.4.3.1 Cockcroft-Gault

Cockcroft-Gault on vanhin käytössä oleva menetelmä GFR:n määrittämiseksi (Laskentakaava 1). Yhtälön kehittäminen perustui aikoinaan pieneen potilasaineistoon (n=249). Lisäksi se tehtiin vanhentuneen kreatiniinin määritysmenetelmän pohjalta. Cockcroft-Gault ei ota huomioon kehon pinta-alaan liittyvää korjausta. Menetelmä on poistumassa kliinisestä käytöstä sen epätarkkuuden vuoksi (Uotila, et al., 2014). (Lamb & Prince, 2012)

$$GFR = \frac{(140 - \text{ikä}) \times \text{paino}(kg) \times 0.85 \text{ (jos nainen)}}{72 \times \text{seerumin kreatiniini (} \frac{mg}{dl} \text{)}}$$

LASKENTAKAAVA 1: Cockcroft-Gault

2.4.3.2 MDRD

MDRD-yhtälössä aiemmin mainitut Cockcroft-Gaultin virhelähteet ovat korjattu (Levey, et al., 2000). Menetelmä on tällä hetkellä laajassa kliinisessä käytössä. Painoa ei huomioida, mikä tekee siitä Cockcroft-Gaultia helppokäyttöisemmän. MDRD:n kehittäminen perustui laajaan aineistoon (n=1628). Aineisto koostui ainoastaan munuaisten vajaatoimintaa sairastavista tutkimushenkilöistä. Tästä syystä MDRD:n hahtapuolena on sen huono tarkkuus GFR-arvon ylit-

täessä 60 ml/min/1.73m², jolloin se antaa todellisesta arvosta matalampia GFR-arvoja (Levey, et al., 2009). (Levey, et al., 2000)

MDRD-menetelmiä on kahden tyyppisiä: MDRD 1 (Laskentakaava 2) ja MDRD 2 (Laskentakaava 3). MDRD 1-kaava huomioi verikokeista myös albumiinin ja urean, joten siinä on MDRD 2:a vähemmän virhelähdettä ravinnon ja kehonkoostumuksen suhteen. Kuitenkin MDRD 2 on laajemmassa käytössä sen helpomman kliinisen käytettävyyden vuoksi. Vuodesta 2012 lähtien Uudenmaan sairaanhoitopiirin alueella potilastietojärjestelmä on määrittänyt automaattisesti potilaan GFR-arvon MDRD 2-menetelmää käyttäen (Uotila, et al., 2014).

$$GFR_{e} = 170 \times \left(\text{seerumin kreatiniini } \frac{mg}{dl} \right)^{-0.999} \times \text{ikä}^{-0.176} \times \left(\text{Urea } \frac{mg}{dl} \right)^{-0.170} \\ \times \left(\text{albumiini } \frac{g}{dl} \right)^{0.318} \times 0.762 \text{ (jos nainen)} \times 1.180 \text{ (jos etnisesti musta)}$$

LASKENTAKAAVA 2: MDRD 1

$$GFR_{e} = 186 \times \left(\text{seerumin kreatiniini } \frac{mg}{dl} \right)^{-1.154} \times \text{ikä}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (jos nainen)} \\ \times 1.210 \text{ (jos etnisesti musta)}$$

LASKENTAKAAVA 3: MDRD 2

2.4.3.3 CKD-EPI

CKD-EPI on vuonna 2009 julkaistu menetelmä GFR_{re}:n määrittämiseksi niin ikään kreatiniinin avulla (Laskentakaava 4) (Levey, et al., 2009). Se sisältää samat huomioon otettavat muuttujat kuin MDRD. CKD-EPI:n kehittäminen perustui vielä laajempaan potilasmateriaaliin (n=8254). Tutkimusaineisto koostui sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavista että terveistä. Täten CKD-EPI-yhtälöä voidaan käyttää luotettavammin myös GFR_{re}-arvon 60 ml/min/1.73m² ylittyessä. CKD-EPI ja MDRD-menetelmien tarkkuutta on verrattu lukuisissa tutkimuksissa, joiden perusteella voidaan todeta CKD-EPI:n antavan todennäköisemmin luotettavampia GFR_{re}-arvoja (Matsushita, et al., 2012). (Levey, et al., 2009)

CKD-EPI-laskentatapaa suositellaan otettavaksi käyttöön ensisijaiseksi menetelmäksi kliinisessä työssä kansainvälisen ohjeistuksen mukaan (Members, 2013). Suomessa terveydenhuollon laajalti käyttämässä Terveysportti-tietokannassa löytyy GFR-laskurina tällä hetkellä ainoastaan CKD-EPI (Kouri & Ikäheimo, 2014).

$$GFR_{re} = 141 \times \min\left(\frac{\text{seerumin kreatiniini } mg/dl}{k}\right)^{\alpha} \times \max\left(\frac{\text{seerumin kreatiniini } mg/dl}{k}\right)^{-1.209} \times 0.993^{ikä} \times 1.018 \text{ (jos nainen)} \times 1.159 \text{ (jos etnisesti musta)}$$

$\alpha = -0.329$ (naiset) \vee -0.411 (miehet)

$k = 0.7$ (naiset) \vee 0.9 (miehet)

LASKENTAKAAVA 4: CKD-EPI

2.5 Proteinuria munuaisten vajaatoiminnassa

2.5.1 Yleistä

Kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa virtsaan erittyy usein paljon proteiinia. Tilapäistä proteinuriaa havaitaan erilaisissa fysiologisissa ja lyhytkestoisissa tiloissa, jolloin virtsaan voi erittyä runsaastikin proteiinia. Kroonisessa munuaistaudissa tämä erityy on jatkuvaa. Munuaistaudeista jatkuvaa proteinuriaa voivat aiheuttaa muun muassa diabeettinen nefropatia, amyloidoidi, nefroskleroosi, refluksinefropatia, interstitiaaliset nefriitit, spesifiset tubulustaudit ja toksiset tubulusvauriot. (Ala-Houhala, 2013)

2.5.2 Diagnostiikka

Lievä munuaisten vajaatoiminta (vaihe 1) voidaan havaita ainoastaan kohonneella virtsan proteiinipitoisuudella. Pääasiassa virtsaan erittyy plasman proteiineista albumiinia. Perinteisesti virtsan proteiinipitoisuus määritetään virtsan vuorokausikeräyksellä (dU-Prot). Testi ottaa huomioon albumiinin lisäksi muitakin proteiineja, joiden kliininen merkitys on vähäinen (UK, 2008). Muita käytössä olevia tapoja lievän munuaistaudin diagnostiikassa ovat virtsan albumiini- / kreatiniinisuhteen määrittäminen (U-Alb/Krea), virtsan albumiinin erityysnopeus (cU-Alb) ja usein ensilinjan tutkimuksena oleva suuntaa antava niin kutsuttu virtsan liuskakoe (U-Prot-O). (Ala-Houhala, 2013)

Virtsan vuorokausikeräyksellä määritetään proteiinin absoluuttinen määrä grammoissa vuorokautta kohden g/vrk. Virtsamäärällä ei ole vaikutusta arvoon, kunhan diureesia on riittävästi. Kliinisessä työssä viitearvot ylittävä näyte tulee aina kontrolloida, ellei munuaistauti muuten ole ilmeinen (Ala-Houhala, 2013). Viitearvot ovat kaikille alle 100mg/vrk. (Uotila, 2014)

2.5.3 Virhelähteet

Virhelähteitä on runsaasti ja tästä syystä koe tulee kliinisessä työssä aina kontrolloida ja kartoittaa sitä mahdollisesti aikaansaavat syyt muilla kliinisillä tutkimuksilla, laboratoriokokeilla ja tarvittaessa kuvantamisella. Ohimenevää tai toiminnallista proteinuriaa voivat aiheuttaa muun muassa fyysinen rasitus, kuume, virtsateiden tulehdukset, korkea verenpaine, sydämen vajaatoiminta ja palovammat (Ala-Houhala, 2013). Lisäksi noin 5 %:lla nuorista miehistä esiintyy nk. ortostaattista proteinuriaa eli ainoastaan pystyasennossa ilmenevää tilaa, joka luokitellaan fysiologiseksi. Jatkuva proteinuria viittaa tavallisesti munuaistautiin. Kuitenkin sen syynä voivat joskus olla muut pitkäkestoiset tulehdustilat ja lääkeaineista penisilliini ja kulta-valmisteet sekä virtsateiden anatomiset poikkeavuudet. (Ala-Houhala, 2013)

2.6 Tietoa tarkasteltavista ureemisista yhdisteistä

2.6.1 Kreatiniini

Kreatiniini on lihasten energia-aineenvaihduntaan osallistuvien kreatiinin ja kreatiinifosfaatin aineenvaihduntatuote. Lihasmassan suuri määrä ja runsaasti lihaa tai kalaa sisältävä ruoka nostavat veren kreatiniinipitoisuutta. Ateria voi nostaa kreatiniiniarvoa jopa 20 % (Huslab, 2014). Lihasatrofia tai hypertyreososi voivat laskea kreatiniiniarvoa. Luotettavin tulos saadaan paaston jälkeen. Typpitasapaino, diureesin määrä ja maksan tila eivät vaikuta pitoisuuteen, joten kreatiniini kuvaa munuaisten tilaa spesifisemmin kuin urea (Huslab, 2014). Kreatiniiniarvo mitataan plasmasta (P-Krea). Kreatiniinin viitearvot yli 18-vuotiaille miehille ovat 60 – 100 $\mu\text{mol/l}$. (Huslab, 2014)

On ilmeistä, että kreatiniinipitoisuudella on osoitettavissa itsenäinen yhteys aivohalvausriskiin. Näin voidaan päätellä, sillä kreatiniinilla määritetään tavallisesti GFR-arvo ja kreatiniinipitoisuus on kääntäen verrannollinen GFR-arvoon (Ks. laskentakaavat 1-4). Täten kreatiniinipitoisuuden itsenäinen yhteys aivohalvaukseen voidaan osoittaa samoilla tutkimuksilla, joissa kreatiniinipohjaisen GFR:n laskun on todettu lisäävän aivohalvausriskiä (Ovbiagele, et al.,

2013). In-vitro-tutkimuksissa kreatiniinin on havaittu salpaavan solujen kloridikanavaa ja aikaansaavan sitä kautta solujen toimintahäiriötä (Pasternack, 2012).

2.6.2 Insuliini

Insuliini on haiman saarekesolujen (β -solujen) tuottama peptidihormoni, joka säätelee elimistön hiilihydraatti- ja rasva-aineenvaihduntaa. Glukoosipitoisuuden nousu lisää insuliinin eritystä ja insuliini vastaavasti laskee glukoosipitoisuutta lisäämällä glukoosin siirtymistä lihaksiin, rasvasoluihin ja maksaan. Verenkierrossa insuliinin puoliintumisaika on noin kolme minuuttia. Insuliinimäärittystä käytetään lähinnä hypoglykemioiden selvittelyssä. Tyypin I-diabeteksessa insuliinin pitoisuus on alhainen ja tyypin II-diabeteksessa normaali tai kohonnut. Kohonneita pitoisuuksia todetaan myös metabolisen oireyhtymän, obesiteetin, kasvuhormonin liikaerityksen ja hyperkortisolismin yhteydessä (Huslab, 2014). Insuliini määritetään seerumista (S-Insu). Viitearvot kaikille ovat 2.3 – 26 mU/l. (Huslab, 2014) Insuliinin itsenäinen yhteys kohonneeseen aivohalvausriskiin on toistaiseksi ristiriitainen. Joissakin tutkimuksissa insuliinilla on todettu itsenäistä yhteyttä (Li, et al., 2014) mutta toisaalta on myös havaittu, että sillä ei ole vaikutusta (Xun, et al., 2013).

2.6.3 Homokysteiini

Homokysteiini on rikkipitoisesta aminohaposta metioniinista syntyvä aminohappo. Yhdiste voi muuttua takaisin metioniiniksi, jos käytettävissä on folaattia ja B12-vitamiinia. Homokysteiinin tehtäviä elimistössä ei toistaiseksi tunneta. Jo noin 20 vuotta sitten havaittiin hyperhomokysteinemian ja sydän- ja verisuonisairauksien välillä yhteyttä (Nygård, et al., 1995). Seurantatutkimuksissa ei kuitenkaan toistaiseksi ole havaittu sen pitoisuuden alentamisen pienentävän riskiä sydän- ja verisuonisairauksille (Aro, 2013). Homokysteiinipitoisuus nousee foolihapon, B12 ja B6-vitamiinien puutostiloissa ja laskee näiden runsaassa saannissa. Myös kasvisdieetti, munuaisten vajaatoiminta ja hypotyreooosi nostavat homokysteiinin pitoisuutta (Huslab, 2014). Pitoisuutta kohottavia lääkkeitä ovat metotreksaatti, fenytoiini, karbamat-

sepiini, klooritiatsidi ja L-DOPA (Huslab, 2014). Homokysteiinipitoisuus määritetään plas-
masta (P-Hcyst). Viitealue on 4 - 15 $\mu\text{mol/l}$. (Huslab, 2014)

Homokysteiinin yhteyttä aivohalvaukseen on tutkittu paljon, mutta sen merkitys patogeneesissä on edelleen ristiriitainen (Pezzini, et al., 2007). Plasman homokysteiinipitoisuus on todettu kohonneeksi aivohalvauksen saaneilla potilailla verrattuna kontrolliryhmään (Hankey & Eikelboom, 2001). On myös vahvaa näyttöä, että kohonnut pitoisuus on yhteydessä suurentuneeseen kausaaliseen riskiin (Casas, et al., 2005). Kuitenkin lukuisissa homokysteiinipitoisuuden alentamisen vaikutusta aivohalvausriskiin seuraavissa tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä pitoisuuden vaikutuksesta taudin insidenssiin (Clarke, et al., 2006) (Manolescu, et al., 2010).

Homokysteiinillä on tutkittu ja havaittu lukuisia toksisia vaikutuksia in-vivo ja in-vitro-tutkimuksissa (Manolescu, et al., 2010). Muun muassa sen on todettu häiritsevän verisuonten seinämän veren hyytymistä estäviä ominaisuuksia, minkä katsotaan mahdollisesti lisäävän tromboosialtiutta (Hanyu, et al., 2010) (Pasternack, 2012). Sen on myös havaittu lisäävän verisuonten lihassolujen proliferaatiota koe-eläimillä. Lisäksi homokysteiinillä on havaittu neurotoksisia vaikutuksia ja pitoisuus voi vaikuttaa aivohalvauksen toipumisennusteeseen (Manolescu, et al., 2010). (Pasternack, 2012)

2.6.4 Kystatiini C

Kystatiini C on pieni proteiini eli niin kutsuttu mikroproteiini. Sen funktio elimistössä on toimia proteolyyttisten entsyymien estäjänä (Huslab, 2014). Elimistön kaikki tumalliset solut tuottavat sitä tasaisella nopeudella (Harmoinen, et al., 2002). Kystatiini C erittyy lähes täysin glomerulusten kautta muuttumattomana (Huslab, 2014). Plasman pitoisuuteen ei vaikuta lihasmassa, dieetti tai sukupuoli. Iällä on vain lievää vaikutusta (Huslab, 2014). Kystatiini C on kreatiniinia merkittävästi herkempi osoittamaan lievän munuaisten vajaatoiminnan (Harmoinen, et al., 2002). Plasman kystatiini C-pitoisuuden (P-KysC) viitealueet: yli 3 – 50-vuotiaat alle 1 mg/l, yli 50-vuotiaat alle 1.2 mg/l (Huslab, 2014).

Kystatiini C-pitoisuuden on todettu olevan koholla aivohalvauspotilailla kontrolliryhmään verrattuna (Jin-Biao, et al., 2014). Niin ikään kausaaliteettia kystatiini C-pitoisuuden ja aivo-

halvauksen välille on osoitettu ja sitä voidaan pitää hyvänä markkerina kuvaamaan sydän- ja verisuonisairauksien riskiä ja kuolleisuutta (Li, et al., 2007).

3 TUTKIMUS

3.1 Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksessa haluttiin selvittää kroonisen munuaissairauden itsenäistä kausaalista yhteyttä aivohalvaukseen tarkasteltavan aineiston perusteella. Yhteyttä tarkasteltiin laskennallisen GFR-arvon ja virtsan albumiinin (U-Alb) perusteella. Mielenkiinnon kohteena oli myös selvittää tämän eri kansainvälisissä tutkimuksissa havaitun munuaistautiin liittyvän kohonneen aivohalvausriskin mahdollisia syitä. Tarkasteltaviksi otettiin kliinisesti keskeisten ureemisten yhdisteiden itsenäinen kausaalinen yhteys aivohalvausriskiin. Ureemisista yhdisteistä tutkimukseen otettiin plasman kreatiniini, insuliini ja homokysteini. Mielenkiinnon kohteena oli myös selvittää erosivatko tulokset aivoinfarktin osalta johonkin suuntaan, joten kaikissa tarkasteltavissa analyyseissä otettiin huomioon riskit aivohalvaukselle ja iskeemiselle aivohalvaukselle erikseen. Haluttiin myös nähdä miten riskit ja luottamusvälit muuttuivat, kun sekoittavia tekijöitä lisättiin asteittain. Täten kaikissa tarkasteluissa huomioitiin aluksi ikä ja tutkimusvuosi. Toisessa tarkastelussa huomioitiin näiden lisäksi diabetes, BMI, systolinen verenpaine, LDL-kolesteroli ja tupakointi.

3.2 Hypoteesi

Käytettävä aineisto oli laaja (n=2401) koostuen keski-ikäisistä tutkimushenkilöistä ja seuranaika oli pitkä (22 vuotta). Oletuksena oli, että itsenäistä kausaalista yhteyttä heikentyneen munuaisfunktion ja aivohalvausriskin välille aineiston perusteella osoitettaisiin. Lisäksi ureemisista yhdisteistä kreatiniinin ja homokysteinin arveltiin osoittavan yhteydet aivohalvauksille. Tosin tutkimushenkilöt homokysteinin osalta olivat jakautuneet sydäninfarktipotilaisiin ja potilasmäärä oli pieni (n=311), joten tutkimuksen vahvuus arvioitiin jo edeltävästi heikoksi.

Insuliinin osalta ei ennakkoajatuksia ollut, sillä tutkimukset sen yhteydestä ovat olleet ristiriitaisia ja tulokset perustuvat osittain insuliinin aineenvaihduntatuotteen C-peptidin tarkasteluihin. Munuaistaudin prevalenssin KIID-aineistossa arveltiin osoittavan suurempia lukuja munuaistaudin osalta aineiston koostuen keski-ikäisistä miehistä.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1 Tutkimushenkilöt

Aineisto kerättiin Kuopion iskeemisten sydänsairauksien riskitekijätutkimuksesta (KIID), joka on sattumanvaraisesti valittu 2682 miestä käsittävä otos Itä-Suomen alueelta (Salonen, 1988). Lähtötilanteessa vuonna 1984 KIID-aineisto koostui Kuopion ja sen lähialueiden keski-ikäisistä tutkimushenkilöistä. Opinnäytetyötä käsittelevään tutkimukseen aineistosta karsittiin henkilöt, jotka olivat sairastaneet aivohalvauksen ennen lähtötilannetta. Lisäksi karsittiin tutkimushenkilöt, joiden kreatiniinia ei ollut määritetty tutkimuksen lähtötilanteessa. Näin tarkasteltavaksi valittiin yhteensä 2401 tutkimushenkilöä. Virtsan albumiinipitoisuus oli määritetty lähtötilanteessa 1783 tutkittavalle.

4.2 Biokemialliset analyysit

Kaikki verikokeet otettiin kyynärtaipeen laskimoista yön yli kestäneen paaston jälkeen Tenu-mo Venoject seerum- ja Litium-hepariini plasmanäytteenottoputkiin. Tutkimushenkilöt lepäsivät ennen näytteenottoa 30 minuuttia makuuasennossa. Heitä ohjeistettiin olla käyttämättä alkoholia kolme edeltävää vuorokautta ja tupakkaa edeltävät 12 tuntia. Näytteet otettiin aamulla klo 8:00 ja 10:00 välisenä aikana. Näytteenoton jälkeen seerumi jäädytettiin välittömästi erotteluvaiheen jälkeen -80 °C:ssa. (Salonen, 1988)

4.3 Kreatiniinin ja GFR_e-arvon määrittäminen

Tutkimushenkilöiden seerumin kreatiniinipitoisuus määritettiin laskimosta otetusta verikokeesta kolorimetrisellä Jaffe-menetelmällä käyttämällä analyysivaiheessa Konelab 20XT automaattista analysaattoria (Salonen, 1988). Munuaisten toimintaa kuvaava GFR_e-arvo laskettiin seerumin kreatiniinipitoisuuteen pohjautuvalla CKD-EPI-yhtälöllä, joka on tämänhetkisten kliinisten suositusten mukaisesti ensisijainen menetelmä laskennallisen GFR-arvon määrittämiseksi (Uotila, et al., 2014).

4.4 Kovariaattien ottaminen huomioon

Munuaistaudin ja aivohalvauksen huomioon otettavat yhteiset riskitekijät ovat korkea ikä, seuranta-aika, diabetes, verenpainetauti, LDL-kolesterolipitoisuus, lihavuus, tupakointi ja alkoholin käyttö. Diabetes määritettiin kohonneen paastosokerin (≥ 6.1 mmol/L) tai jatkuvan insuliinilääkehoidon perusteella. Seerumin kolesterolipitoisuudet analysoitiin entsyymipohjaisilla menetelmillä (Thermo Fisher Scientific, Cleveland, USA). Verenpaineet mitattiin levon jälkeen aamulla koulutetun sairaanhoitajan toimesta. BMI määritettiin jakamalla tutkimushenkilöiden paino (kg) pituuden neliöllä (m²). Tupakointi kartoitettiin tutkimushenkilöiden täyttämällä kyselylomakkeella, jonka myöhemmin tarkasti terveydenhuollon ammattihenkilö. Tupakointi määritettiin askivuosien perusteella. (Salonen, et al., 1991)

4.5 Päätetapahtumien selvittäminen

Aineistossa vuoteen 1992 mennessä tapahtuneet aivohalvaukset saatiin eri sydän- ja verisuonitautitapahtumia keräävästä FINMONICA-rekisteristä. Vuodesta 1993 lähtien aivohalvaustapaukset on todettu kansallisesta sairaaloiden tautitapausrakisteristä ja kuolintodistusten perusteella. Kaiken kaikkiaan tiedot saatiin joko sairaaloiden asiakirjoista, kuolintodistuksista, ruumiinavauspöytäkirjoista ja muista lainvelvoittamista asiakirjoista. Diagnoosi perustui yleisesti hyväksyttyihin aivohalvauksen diagnostisiin kriteereihin ja nämä ovat identtisiä FINMONICA-kriteerien kanssa. Aivojen tietokonetomografiakuvaus (TT) suoritettiin 90 %:lle

tapauksista vuoteen 1993 mennessä. Vuoteen 1997 mennessä tehtiin TT-kuvaus, magneettikuva tai ruumiinavaus diagnoosissa 100 %:lle tutkimuspotilaista ja tämä luku on ollut voimassa siitä lähtien. (Kurl, et al., 2006)

4.6 Tilastollinen analyysi

Lähtötilanteen tiedoissa arvot jatkuville muuttujille annettiin keskiarvona ja keskihajontana (SD) sekä diskreeteille muuttujille lukumäärinä ja prosentteina (%). GFRe-arvon ja päätetapahtumien yhteyttä tarkasteltiin Coxin regressiomallilla sekä jatkuvalla GFRe-arvolle että neliluokkaisesti jaettuna potilasmäärältään yhtä suuriin ryhmiin. Virtsan albumiinin ja päätetapahtumien yhteyttä tutkittiin Coxin kategorisella regressioanalyysillä. Tutkimushenkilöt oli jaettu dU-Alb-arvon perusteella samalla tavalla neliluokkaisesti kuin GFRe. Ureemisista yhdisteistä kreatiniinille ja insuliinille analyysit tehtiin niin ikään Coxin regressioanalyysillä neliluokkaisesti jaettuna. Vertailuryhmänä kaikissa analyyseissä käytettiin ryhmää, jossa arvot olivat pienimmät. Poikkeuksena GFRe, jossa vertailuryhmänä käytettiin suurimmat arvot omaavaa ryhmää. Homokysteinissä tutkimushenkilöt koostuivat ainoastaan sydäninfarktipotilaista ja aineiston määrä oli pieni (n=311). Homokysteiini kuitenkin analysoitiin Coxin regressiomallilla jatkuvana muuttujana. Tämän lisäksi tarkastelussa oli suunnitelmassa tutkia kystatiini C:n yhteyttä päätetapahtumiin mutta se jouduttiin karsimaan lyhyen seuranta-ajan (11 vuotta) ja vähäisten päätetapahtumien vuoksi. Kaikissa analyyseissä käytettiin tilastollisesti merkitsevästä kaksisuuntaista P-arvoa alle 0.050.

5 TULOKSET

5.1 Lähtötilanteen tietoja tutkimushenkilöistä

Tutkimukseen otettiin tarkasteltavaksi 2401 tutkimushenkilöä. Aineisto koostui Kuopion ympäristön ja Itä-Suomen alueen keski-ikäisistä miespuolisista henkilöistä. Edeltävästi karsittiin ne potilaat, joilla oli jo lähtötilanteessa sairastettu aivohalvaus. Valintakriteerinä oli myös tutkimuksen lähtöhetkellä määritetty seerumin kreatiniiniarvo, jonka perusteella määritettiin

GFR_e-arvo. Tietoja valittujen tutkimushenkilöiden ominaisuuksista lähtötilanteessa vuonna 1984 löytyy seuraavasta taulukosta 5. Seuranta-aika päättyi vuonna 2006. Yhteensä tähän mennessä tapahtuneita aivohalvauksia oli 228, joista aivoinfarktien osuus oli 183.

TAULUKKO 5. Tutkimushenkilöiden tiedot lähtötilanteessa (n=2401)

	Keskiarvo	min.	max.
Ikä (vuosissa)	53.2 (5.0)	42.0	61.3
GFR _e (ml/min/1.73m ²)	85.3 (12.8)	5.46	161
Aivohalvaukset lähtötilanteen jälkeen n (%)	228 (9)	-	-
Aivoinfarktit lähtötilanteen jälkeen n (%)	183 (8)	-	-
Systolinen verenpaine (mmHg)	134 (17)	87.7	221
Diastolinen verenpaine (mmHg)	88.5 (10)	56.7	137
Diabetes n (%)	144 (6)	-	-
BMI (kg/m ²)	26.8 (3.5)	17.1	48.6
Seerumin kokonaiskolesteroli (mmol/l)	5.9 (1.1)	2.6	14.4
Seerumin LDL-kolesteroli (mmol/l)	4.1 (1.0)	0.7	8.5
Seerumin HDL-kolesteroli (mmol/l)	1.3 (0.3)	0.5	3.0
Seerumin triglyseridit (mmol/l)	1.3 (0.8)	0.2	11.0
Veren glukoosipitoisuus (mmol/l)	4.8 (1.1)	3.2	18.2
Seerumin kreatiniinipitoisuus (μmol/l)	89 (21)	28	854
Seerumin insuliinipitoisuus (mU/l)	11.6 (7.2)	1.0	77.0
Virtsan albumiini vuorokausivirtsasta (μg)	0.2 (0.9)	0.02	29.2
Koulutus (vuosissa)	8.6 (3.4)	0	24
Tupakointi n (%)	768 (32)	-	-
Tupakointi (askivuodet)	8.5 (16.7)	0	174
Alkoholinkäyttö (g/viikko)	76 (137)	0	2853

5.2 Munuaistaudin esiintyvyys aineistossa

Tutkimushenkilöt (n=2401) jaettiin viiteen GFR_e-arvon perusteella kliinisten suositusten mukaan luokiteltuun munuaistaudin vaikeusastetta kuvaavaan ryhmään (Ks. kappale ”2.2: Kroo-

ninen munuaisten vajaatoiminta – Taulukko 4). Ryhmässä 1 (n=917) GFR_e-arvot olivat yli 90 ml/min/1.73m², ryhmässä 2 (n=1434) 60-89.99 ml/min/1.73m², ryhmässä 3 (n=51) 30-59.99 ml/min/1.73m², ryhmässä 4 (n=1) 15-29.99 ml/min/1.73m² ja ryhmässä 5 (n=1) alle 15 ml/min/1.73m². Ryhmän 1 virtsan proteiinipitoisuutta ei otettu huomioon, joten ryhmä oletettiin tässä tarkastelussa koostuvan munuaistautia sairastamattomista. Munuaistaudin esiintyvyys KIID-aineistossa oli seuraavanlainen: ryhmä 1 (38.1 %), ryhmä 2 (59.7 %), ryhmä 3 (2.1 %), ryhmä 4 (0 %) ja ryhmä 5 (0 %).

5.3 GFR_e-arvon yhteys aivohalvauksiin

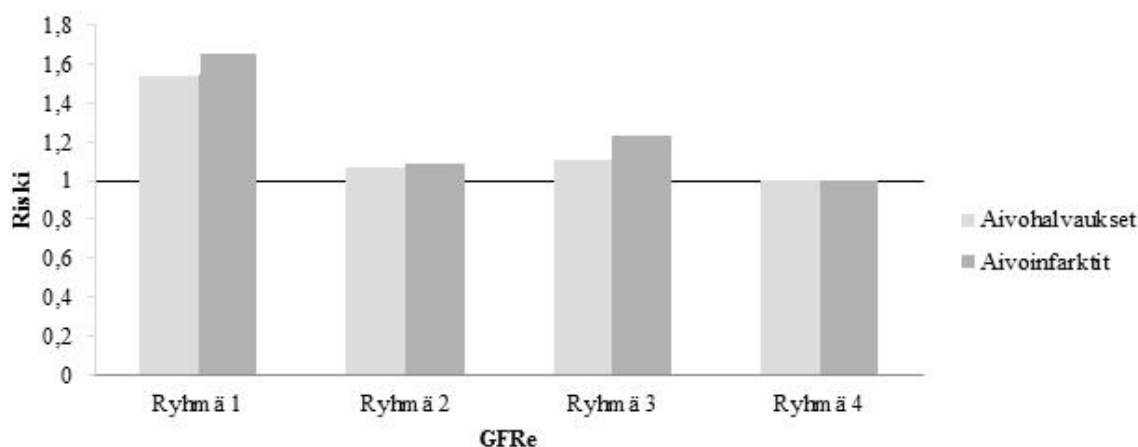
GFR_e:n ja aivohalvausten välistä yhteyttä tutkittiin Coxin regressiomallilla. Yhteyttä tutkittiin neljään ryhmään luokitellulle GFR_e-muuttujalle, jatkuvalle GFR_e-arvolle sekä erikseen tutkimusjoukolla, jonka GFR_e-arvo oli alle 60 ml/min/1.73m². Luokitellussa tarkastelussa vertailuryhmänä käytettiin ryhmää 4, jossa GFR_e-arvo olivat suurimmat. GFR_e-arvot ja tutkimushenkilöiden määrät ryhmissä: ryhmä 1 (GFR_e-arvot 0 – 76.55 ml/min/1.73m², n=594), ryhmä 2 (GFR_e-arvot 76.55 – 85.30 ml/min/1.73m², n=600), ryhmä 3 (GFR_e-arvot 85.30 – 95.99 ml/min/1.73m², n=607) ja ryhmä 4 (GFR_e-arvot >95.99 ml/min/1.73m², n=594). Kun sekoitettavina tekijöinä huomioitiin ikä ja tutkimusvuosi, riski ryhmässä 1 oli aivohalvaukselle 1.53-kertainen (95 % luottamusväli 1.05 – 2.22, p=0.028) ja aivoinfarktille 1.61-kertainen (95 % luottamusväli 1.05 – 2.46, p=0.028). Ryhmässä 2 riski aivohalvaukselle oli 1.12-kertainen (95 % luottamusväli 0.76 – 1.63, p=0.573) ja aivoinfarktille 1.13-kertainen (95 % luottamusväli 0.73 – 1.74, p=0.586). Ryhmässä 3 riski aivohalvaukselle oli 1.10-kertainen (95 % luottamusväli 0.76 – 1.60, p=0.613) ja aivoinfarktille 1.23-kertainen (95 % luottamusväli 0.81 – 1.86, p=0.330). Kun huomioon otettiin lisäksi diabetes, systolinen verenpaine, LDL-kolesteroli, BMI ja tupakointi, riski ryhmässä 1 oli aivohalvaukselle 1.54-kertainen (95 % luottamusväli 1.05 – 2.25, p=0.027) ja aivoinfarktille 1.65-kertainen (95 % luottamusväli 1.07 – 2.53, p=0.022). Ryhmässä 2 riski aivohalvaukselle oli 1.07-kertainen (95 % luottamusväli 0.73 – 1.57, p=0.720) ja aivoinfarktille 1.09-kertainen (95 % luottamusväli 0.70 – 1.68, p=0.714). Ryhmässä 3 riski aivohalvaukselle oli 1.12-kertainen (95 % luottamusväli 0.77 – 1.64, p=0.543) ja aivoinfarktille 1.23-kertainen (95 % luottamusväli 0.83 – 1.92, p=0.268). Ks. Taulukko 6 ja Kuva 1.

Jatkuvan GFR_e-arvon ja aivohalvausten välillä ei todettu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Kun huomioon otettiin ikä ja tutkimusvuosi, riski aivohalvaukselle oli 1.01-kertainen (95 % luottamusväli 1.00 – 1.02, p=0.089) ja aivoinfarktille 1.01-kertainen (95 % luottamusväli 1.00 – 1.02, p=0.075). Kun huomioon otettiin muut sekoittavat tekijät, tulos aivohalvaukselle oli 1.01 (95 % luottamusväli 1.00 – 1.02, p=0.113) ja aivoinfarktille 1.01 (95 % luottamusväli 1.00 – 1.02, p=0.085). GFR_e- arvo alle 60 ml/min/1.73m² (n=49, 8 päätetapahtumaa) ei ollut tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä aivohalvauksille.

TAULUKKO 6. GFR_e:n yhteys ensimmäiseen aivohalvaukseen tarkasteltavissa ryhmissä. Malli 1 ottaa huomioon sekoittavina tekijöinä iän ja tutkimusvuoden. Malli 2 ottaa huomioon iän, tutkimusvuoden, diabeteksen, BMI:n, systolisen verenpaineen, LDL-kolesterolin ja tupakoinnin.

GFR _e	Riski aivohalvauksille			
	Malli 1		Malli 2	
	RR (95 % luottamusväli)	P-arvo	RR (95 % luottamusväli)	P-arvo
Ryhmä 1	1.53 (1.05 - 2.22)	0.028	1.54 (1.05 - 2.25)	0.027
Ryhmä 2	1.12 (0.76 - 1.63)	0.573	1.07 (0.73 - 1.57)	0.720
Ryhmä 3	1.10 (0.76 - 1.60)	0.613	1.12 (0.77 - 1.64)	0.543
Ryhmä 4 (vertailuryhmä)	1.00	-	1.00	-

GFR _e	Riski aivoinfarktille			
	Malli 1		Malli 2	
	RR (95 % luottamusväli)	P-arvo	RR (95 % luottamusväli)	P-arvo
Ryhmä 1	1.61 (1.05 - 2.46)	0.028	1.65 (1.07 - 2.53)	0.022
Ryhmä 2	1.13 (0.73 - 1.74)	0.586	1.09 (0.70 - 1.68)	0.714
Ryhmä 3	1.23 (0.81 - 1.86)	0.330	1.23 (0.83 - 1.92)	0.268
Ryhmä 4 (vertailuryhmä)	1.00	-	1.00	-



KUVA 1. GFR:n yhteys päätetapahtumille, kun sekoittavina tekijöinä on otettu huomioon ikä, tutkimusvuosi, diabetes, BMI, systolinen verenpaine, LDL-kolesteroli ja tupakointi. Pienimmät GFR-arvot ovat ryhmässä 1 ja suurimmat ryhmässä 4.

5.4 Virtsan albumiinin yhteys aivohalvauksiin

Virtsan vuorokausivirtsan albumiinin (dU-Alb) ja aivohalvausten välistä yhteyttä tutkittiin Coxin regressiomallilla. Yhteyttä etsittiin neljään ryhmään luokitellulle ja jatkuvalle virtsan albumiiniarviolle. Luokitellussa tarkastelussa vertailuryhmänä käytettiin ryhmää 1, jossa virtsan albumiiniarvot olivat pienimmät. Virtsan albumiiniarvot ja tutkimushenkilöiden määrät ryhmässä: ryhmä 1 (dU-Alb 0 – 0.07 mg, n=447), ryhmä 2 (dU-Alb 0.07 – 0.09 mg, n=449), ryhmä 3 (dU-Alb 0.09 – 0.11 mg, n=442) ja ryhmä 4 (dU-Alb > 0.11 mg, n=446). Tutkimusasetelmissä ei todettu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä virtsan albumiinin ja aivohalvausten välillä. Kun sekoittavina tekijöinä huomioitiin ikä ja tutkimusvuosi, riski ryhmässä 4 oli aivohalvaukselle 1.11-kertainen (95 % luottamusväli 0.73 – 1.70, p=0.633) ja aivoinfarktille 1.22-kertainen (95 % luottamusväli 0.76 – 1.99, p=0.413). Ryhmässä 3 riski aivohalvaukselle oli 0.91-kertainen (95 % luottamusväli 0.58 – 1.41, p=0.662) ja aivoinfarktille 1.03-kertainen (95 % luottamusväli 0.63 – 1.70, p=0.897). Ryhmässä 2 riski aivohalvaukselle oli 1.23-kertainen (95 % luottamusväli 0.85 – 1.93, p=0.230) ja aivoinfarktille 1.45-kertainen (95 % luottamusväli 0.91 – 2.30, p=0.116). Kun huomioon otettiin lisäksi diabetes, systolinen veren-

paine, LDL-kolesteroli, BMI ja tupakointi, riski ryhmässä 4 oli aivohalvaukselle 0.89-kertainen (95 % luottamusväli 0.58 – 1.38, $p=0.600$) ja aivoinfarktille 0.98-kertainen (95 % luottamusväli 0.60 – 1.61, $p=0.937$). Ryhmässä 3 riski aivohalvaukselle oli 0.88-kertainen (95 % luottamusväli 0.57 – 1.38, $p=0.588$) ja aivoinfarktille 1.02-kertainen (95 % luottamusväli 0.62 – 1.67, $p=0.953$). Ryhmässä 2 riski aivohalvaukselle oli 1.23-kertainen (95 % luottamusväli 0.82 – 1.86, $p=0.312$) ja aivoinfarktille 1.40-kertainen (95 % luottamusväli 0.88 – 2.22, $p=0.158$).

Jatkuvan dU-Alb-arvon ja aivohalvausten välillä ei todettu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Kun sekoittavina tekijöinä huomioitiin ikä ja tutkimusvuosi, riski aivohalvaukselle oli 1.08-kertainen (95 % luottamusväli 0.95 – 1.24, $p=0.251$) ja aivoinfarktille 1.04-kertainen (95 % luottamusväli 0.85 – 1.27, $p=0.705$). Kun otettiin huomioon lisäksi diabetes, systolinen verenpaine, LDL-kolesteroli, BMI ja tupakointi, riski aivohalvaukselle oli 1.02-kertainen (95 % luottamusväli 0.86 – 1.21, $p=0.845$) ja aivoinfarktille 0.95-kertainen (95 % luottamusväli 0.73 – 1.23, $p=0.675$).

5.5 Sekoittavien tekijöiden yhteys aivohalvauksiin

Huomioon otettavista yhteisistä sekoittavista tekijöistä tilastollisesti merkitsevät yhteydet päätapahtumiin osoitettiin korkealle iälle, systoliselle verenpaineelle, BMI:lle ja diabetekselle. Yhteyksiä tutkittiin Coxin regressiomallilla. Tarkastelussa otettiin huomioon samanaikaisesti sekoittavina tekijöinä ikä, tutkimusvuosi, diabetes, BMI, systolinen verenpaine, LDL-kolesteroli ja tupakointi. Iän tuoma riskin lisäys jatkuvana muuttujana aivohalvaukselle oli 1.08-kertainen (95 % luottamusväli 1.05 – 1.12, $p<0.001$) ja aivoinfarktille 1.10-kertainen (95 % luottamusväli 1.06 – 1.15, $p<0.001$). Kohonnut systolinen verenpaine jatkuvana muuttujana lisäsi riskiä aivohalvaukselle 1.01-kertaisesti (95 % luottamusväli 1.01 – 1.02, $p<0.001$) ja aivoinfarktille 1.01-kertaisesti (95 % luottamusväli 1.00 – 1.02, $p=0.004$). Korkean BMI:n tuoma riski jatkuvana muuttujana aivohalvaukselle oli 1.04-kertainen (95 % luottamusväli 1.01 – 10.8, $p=0.025$) ja aivoinfarktille 1.05-kertainen (95 % luottamusväli 1.01 – 1.09, $p=0.028$). Diabetesta sairastavilla todettiin lisääntynyt riski aivohalvaukselle, joka oli 2.01-kertainen (95 % luottamusväli 1.32 – 3.06, $p=0.001$) ja aivoinfarktille 2,31-kertainen (95 %

luottamusväli 1.47 – 3.62, $p < 0.001$). Muilla sekoittavilla tekijöillä LDL-kolesterolilla, tutkimusvuodella ja tupakoinnilla ei todettu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä päätetapahtumiin.

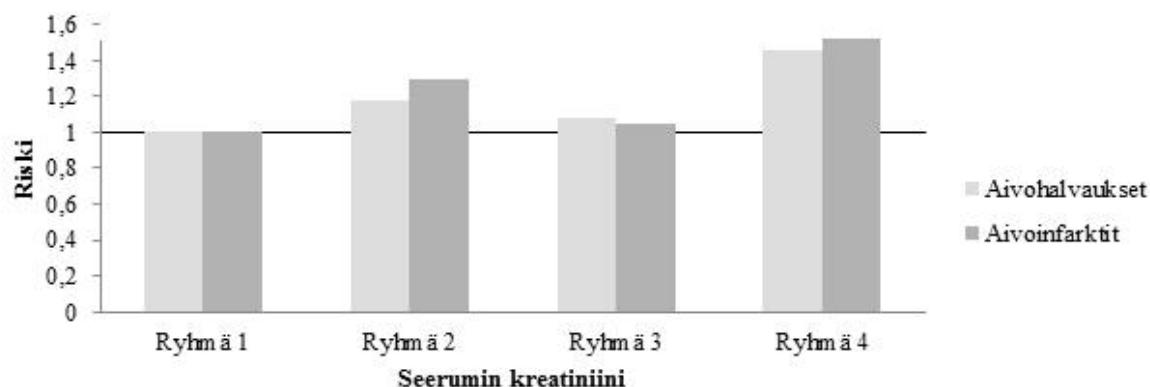
5.6 Ureemisten yhdisteiden yhteys aivohalvauksiin

5.6.1 Kreatiniini

Kreatiniinin ja aivohalvausten yhteyttä tutkittiin Coxin regressiomallilla. Yhteyttä tutkittiin neljään ryhmään luokitellulle kreatiniiniarvolle. Vertailuryhmänä tarkastelussa käytettiin ryhmää 1, jossa kreatiniinin pitoisuudet olivat pienimmät. Kreatiniinipitoisuudet ja tutkimushenkilöiden määrät ryhmissä olivat seuraavanlaiset: ryhmä 1 (S-Krea $< 81 \mu\text{mol/l}$, $n=614$), ryhmä 2 (S-Krea $81 - 88 \mu\text{mol/l}$, $n=608$), ryhmä 3 (S-Krea $89 - 96 \mu\text{mol/l}$, $n=570$) ja ryhmä 4 (S-Krea $> 96 \mu\text{mol/l}$, $n=609$). Kun otettiin huomioon sekoittavina tekijöinä ikä ja tutkimusvuosi, suurimpien kreatiniiniarvojen ryhmässä 4 riski aivohalvaukselle oli 1.46-kertainen (95 % luottamusväli 1.01 – 2.09, $p=0.044$) ja aivoinfarktille 1.51-kertainen (95 % luottamusväli 1.00 – 2.27, $p=0.050$). Ryhmässä 3 riski aivohalvaukselle oli 1.10-kertainen (95 % luottamusväli 0.75 – 1.62, $p=0.612$) ja aivoinfarktille 1.07-kertainen (95 % luottamusväli 0.69 – 1.66, $p=0.769$). Ryhmässä 2 riski aivohalvaukselle oli 1.16-kertainen (95 % luottamusväli 0.79 – 1.70, $p=0.448$) ja aivoinfarktille 1.26-kertainen (95 % luottamusväli 0.83 – 1.93, $p=0.277$). Kun huomioon otettiin lisäksi muina sekoittavina tekijöinä diabetes, BMI, LDL- kolesterolia, systolinen verenpaine ja tupakointi, riski ryhmässä 4 oli aivohalvaukselle 1.46-kertainen (95 % luottamusväli 1.01 – 2.10, $p=0.045$) ja aivoinfarktille 1.52-kertainen (95 % luottamusväli 1.01 – 2.29, $p=0.046$). Ryhmässä 3 riski aivohalvaukselle oli 1.08-kertainen (95 % luottamusväli 0.73 – 1.59, $p=0.706$) ja aivoinfarktille 1.05-kertainen (95 % luottamusväli 0.67 – 1.63, $p=0.843$). Ryhmässä 2 riski aivohalvaukselle oli 1.18-kertainen (95 % luottamusväli 0.80 – 1.72, $p=0.407$) ja aivoinfarktille 1.29-kertainen (95 % luottamusväli 0.84 – 1.96, $p=0.242$). Ks. Taulukko 7 ja Kuva 2.

TAULUKKO 7: Seerumin kreatiniinin yhteys ensimmäiseen aivohalvaukseen tarkasteltavissa ryhmissä. Malli 1 ottaa huomioon sekoittavina tekijöinä iän ja tutkimusvuoden. Malli 2 ottaa huomioon iän, tutkimusvuoden, diabeteksen, BMI:n, systolisen verenpaineen, LDL-kolesterolin ja tupakoinnin.

	Riski aivohalvauksille			
	Malli 1		Malli 2	
	RR (95 % luottamusväli)	P-arvo	RR (95 % luottamusväli)	P-arvo
S-Krea				
Ryhmä 1 (vertailuryhmä)	1.00	-	1.00	-
Ryhmä 2	1.26 (0.83 - 1.93)	0.277	1.18 (0.80 - 1.72)	0.407
Ryhmä 3	1.10 (0.75 - 1.62)	0.612	1.08 (0.73 - 1.59)	0.706
Ryhmä 4	1.46 (1.01 - 2.09)	0.044	1.46 (1.01 - 2.10)	0.045
Riski aivoinfarktille				
	Malli 1		Malli 2	
	RR (95 % luottamusväli)	P-arvo	RR (95 % luottamusväli)	P-arvo
S-Krea				
Ryhmä 1 (vertailuryhmä)	1.00	-	1.00	-
Ryhmä 2	1.13 (0.73 - 1.74)	0.586	1.29 (0.84 - 1.96)	0.714
Ryhmä 3	1.07 (0.69 - 1.66)	0.769	1.05 (0.67 - 1.63)	0.843
Ryhmä 4	1.51 (1.00 - 2.27)	0.050	1.52 (1.01 - 2.29)	0.046



KUVA 2. Seerumin kreatiniinin yhteys päätetapahtumille, kun huomioon otettavat sekoittavat tekijät olivat ikä, tutkimusvuosi, diabetes, BMI, LDL-kolesteroli, systolinen verenpaine ja tupakointi. Pienimmät seerumin kreatiniinipitoisuudet ovat vertailuryhmänä käytetyssä ryhmässä 1 ja suurimmat ryhmässä 4.

5.6.2 Insuliini

Insuliinin ja aivohalvausten välistä yhteyttä tutkittiin Coxin regressioanalyysillä. Yhteyttä tutkittiin neljään ryhmään luokitellulle insuliiniarvolle. Vertailuryhmänä käytettiin ryhmää 1, jossa insuliinin pitoisuudet olivat pienimmät. Insuliiniarvot ja tutkimushenkilöiden määrät ryhmässä: ryhmä 1 (S-Insu < 7.2 mU/l, n=526), ryhmä 2 (S-Insu 7.2 – 9.7 mU/l, n=629), ryhmä 3 (S-Insu 9.8 – 13.5 mU/l, n=662) ja ryhmä 4 (S-Insu > 13.5 mU/l, n=582). Kun sekoittavina tekijöinä huomioitiin ikä ja tutkimusvuosi, suurimpien insuliiniarvojen ryhmässä 4 riski aivohalvaukselle oli 1.70-kertainen (95 % luottamusväli 1.15 – 2.49, p=0.007) ja aivoinfarktille 1.73-kertainen (95 % luottamusväli 1.13 – 2.66, p=0.012). Ryhmässä 3 riski aivohalvaukselle oli 1.08-kertainen (95 % luottamusväli 0.72 – 1.60, p=0.723) ja aivoinfarktille 0.99-kertainen (95 % luottamusväli 0.63 – 1.55, p=0.967). Ryhmässä 2 riski aivohalvaukselle oli 1.13-kertainen (95 % luottamusväli 0.76 – 1.69, p=0.555) ja aivoinfarktille 1.18-kertainen (95 % luottamusväli 0.75 – 1.84, p=0.472). Tilastollisesti merkitsevä yhteys ryhmässä 4 hävisi kun otettiin huomioon sekoittavina tekijöinä lisäksi diabetes, BMI, systolinen verenpaine, LDL-kolesteroli ja tupakointi. Tällöin riski ryhmässä 4 oli aivohalvaukselle 1.15-kertainen (95 % luottamusväli 0.76 – 1.76, p=0.511) ja aivoinfarktille 1.13-kertainen (95 % luottamus-

väli 0.70 – 1.82, $p=0.609$). Ryhmässä 3 riski aivohalvaukselle oli 0.97-kertainen (95 % luottamusväli 0.65 – 1.45, $p=0.868$) ja aivoinfarktille 0.89-kertainen (95 % luottamusväli 0.56 – 1.40, $p=0.605$). Ryhmässä 2 riski aivohalvaukselle oli 1.03-kertainen (95 % luottamusväli 0.69 – 1.55, $p=0.888$) ja aivoinfarktille 1.07-kertainen (95 % luottamusväli 0.68 – 1.68, $p=0.762$). Ks. Taulukko 8.

TAULUKKO 8: Seerumin insuliinin yhteys ensimmäiseen aivohalvaukseen tarkasteltavissa ryhmissä. Malli 1 ottaa huomioon sekoittavina tekijöinä iän ja tutkimusvuoden. Malli 2 ottaa huomioon iän, tutkimusvuoden, diabeteksen, BMI:n, systolisen verenpaineen, LDL-kolesterolin ja tupakoinnin.

	Riski aivohalvauksille			
	Malli 1		Malli 2	
	RR (95 % luottamusväli)	P-arvo	RR (95 % luottamusväli)	P-arvo
S-Insu				
Ryhmä 1 (vertailuryhmä)	1.00	-	1.00	-
Ryhmä 2	1.13 (0.76 - 1.69)	0.555	1.03 (0.69 - 1.55)	0.888
Ryhmä 3	1.08 (0.72 - 1.60)	0.723	0.97 (0.65 - 1.45)	0.868
Ryhmä 4	1.70 (1.15 - 2.49)	0.007	1.15 (0.76 - 1.76)	0.511
	Riski aivoinfarktille			
	Malli 1		Malli 2	
	RR (95 % luottamusväli)	P-arvo	RR (95 % luottamusväli)	P-arvo
S-Insu				
Ryhmä 1 (vertailuryhmä)	1.00	-	1.00	-
Ryhmä 2	1.18 (0.75 - 1.84)	0.472	1.07 (0.68 - 1.68)	0.762
Ryhmä 3	0.99 (0.63 - 1.55)	0.967	0.89 (0.56 - 1.40)	0.605
Ryhmä 4	1.73 (1.13 - 2.66)	0.012	1.13 (0.70 - 1.82)	0.609

5.6.3 Homokysteiini

Yhteyttä kartoitettiin Coxin regressiomallilla homokysteiinin jatkuvalle muuttujalle. Tilastollisesti merkitsevää yhteyttä homokysteiinipitoisuudelle ja aivohalvauksille ei tutkimuksessa todettu. Kun sekoittavina tekijöinä huomioitiin ikä ja tutkimusvuosi, riski aivohalvaukselle oli 1.01-kertainen (95 % luottamusväli 0.90 – 1.13, $p=0.870$) ja aivoinfarktille 0.95-kertainen (95 % luottamusväli 0.83 – 1.10, $p=0.518$). Kun otettiin huomioon lisäksi diabetes, BMI, systolinen verenpaine, LDL-kolesteroli ja tupakointi, riski aivohalvaukselle oli 0.99-kertainen (95 % luottamusväli 0.88 – 1.11, $p=0.884$) ja aivoinfarktille 0.94-kertainen (95 % luottamusväli 0.82 – 1.08, $p=0.940$).

6 TULOSTEN TARKASTELU JA POHDINTA

Tulosten perusteella laskennallisella GFR-arvolla määritetty heikentynyt munuaisten toiminta ja suurentunut seerumin kreatiniinipitoisuus ovat itsenäisiä riskitekijöitä aivohalvaukselle.

Tutkittaessa laskennallisen GFR-arvon vaikutusta päätetapahtumiin tilastollisesti merkitsevä yhteys todettiin alimmat GFRe-arvot omaavassa ryhmässä. Lievästi huonontunut munuaisfunktio ei eronnut vertailuryhmästä merkittävästi aivohalvausten suhteen. Tarkasteltaessa kappaleen ”5.3: GFRe-arvon yhteys aivohalvausriskiin” kuvaa 1 havaitaan ryhmien 1-4 välillä hienoista lineaarista korrelaatiota päätetapahtumille GFRe-arvon pienentyessä. Voidaan tämän tutkimuksen mukaan kuitenkin olettaa, että aavistuksen huonontuneella munuaisfunktiolla on vain varoittava yhteys kohonneeseen aivohalvausriskiin. Jatkotutkimuksia tähän liittyen tarvitaan.

Ureemisista yhdisteistä kaikkien sekoittavien tekijöiden huomioimisen jälkeen ainoastaan kreatiniinilla todettiin tilastollisesti merkitsevä itsenäinen yhteys aivohalvausriskiin. Tulos oli odotetun mukainen, sillä kreatiniini on suoraan verrannollinen GFR-arvoon. Seerumin kreatiniinin osalta tilastollisesti merkitsevä tulos todettiin kreatiniiniarvoiltaan suurimmassa ryhmässä ($S\text{-Krea} > 96 \mu\text{mol/l}$). Toiseksi tai kolmanneksi suurimmat ryhmät eivät osoittaneet tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Tarkasteltaessa kappaleen ”5.6.1 Kreatiniini” kuvaa 2 voidaan aavistuksen havaita riskin suhteen kohoavaa lineaarista korrelaatiota ryhmien välillä kreatiniiniarvon suurentuessa. On mahdollista, että kreatiniinilla olisi epidemiologista yhteyttä aivohalvauksiin myös aavistuksen kohonneilla arvoilla. Lisäksi tulosten perusteella on mahdollista, että kreatiniinilla olisi itsenäinen vaikutus aivohalvausten patogeneesissä, mikä voisi selittää syyn munuaistautipotilaiden kohonneelle päätetapahtumien riskille. Jatkotutkimuksia sekä in-vitro- että in-vivo-menetelmin kuitenkin tarvitaan.

Insuliinipitoisuudella osoitettiin aluksi yhteys päätetapahtumille, kun sekoittavina tekijöinä huomioitiin ikä ja tutkimusvuosi. Kun otettiin huomioon lisäksi muut sekoittavat tekijät kuten diabetes ja BMI, insuliinin yhteys päätetapahtumille hävisi. Tulos oli odotetun mukainen, sillä insuliinipitoisuus on kroonisesti koholla aikuistyyppin diabeteksessa ja ylipainoon liittyvässä heikentyneen sokerinsietokyvyn tilassa. Tulosten perusteella on kuitenkin mahdollista, että insuliinilla olisi itsenäinen vaikutus aivohalvauksen patogeneesissä, mikä selittäisi aikuistyy-

pin diabetekseen ja ylipainoon liittyvän kohonneen aivohalvausriskin (Työryhmä, 2011). Jatkotutkimuksia kuitenkin tämän osalta tarvitaan. Insuliinipitoisuuden tutkimisesta tekee haasteellista sen lyhyt puoliintumisaika verenkierrassa, joka on noin kolme minuuttia (Huslab, 2014). Lisäksi sen kataboliaan osallistuvat sekä maksa että munuaiset (Huslab, 2014). Lyhyt puoliintumisaika tuo huomattavaa potentiaalista virhelähdettä tutkittaessa insuliinia itsenäisenä riskitekijänä aivohalvauksille. Mielekkäämpää voisi olla sen hitaammin hajoavan hajoamistuotteen c-peptidin tarkastelu. C-peptidin pitoisuuden vaihtelut verenkierrassa ovat insuliinia stabiilimpia ja sen tutkiminen johtaisi pienempään systemaattiseen virheeseen samankaltaisessa tutkimusasetelmassa. Myös ravinnon kautta saadun hiilihydraatin määrä tutkimuskohteena muun muassa ruokapäiväkirjan avulla voisi olla hyvä tutkimuskohde. Luotettavan aineiston kerääminen tosin tämän suhteen on haasteellista.

Homokysteiinin yhteyttä aivohalvausriskiin ei tutkimuksessa todettu, kun tarkasteluna käytettiin sen jatkuvaa muuttujaa. Potilasmäärä oli pieni (n=311) koostuen sydäninfarktipotilaista. Neliluokkaisesta tarkastelusta pidättäydyttiin tutkimushenkilöiden vähäisen määrän vuoksi. Homokysteiinin on todettu kansainvälisissä tutkimuksissa osoittavan kausaalista yhteyttä aivohalvausriskiin suurien pitoisuuksien osalta (Casas, et al., 2005). Jatkuvan muuttujan tarkastelu kartoittaa vain vahvaa lineaarista korrelaatiota, ei mahdollista progressiivista tai muuta yhteyttä. Luokkakohtainen tarkastelu toisi huomattavasti lisäinformaatiota tarkasteluun. Mielekästä olisi esimerkiksi jakaa jatkotutkimuksena aineiston tutkimushenkilöt homokysteiinipitoisuuden perusteella luokkakohtaisesti kolmeen potilasmäärältään yhtä tai erisuureen ryhmään.

Mielenkiinnon kohteena oli selvittää erosivatko tulokset aivohalvausten ja aivoinfarktin osalta johonkin suuntaan. Tuloksia tarkasteltaessa todetaan aivoinfarktiriskin olevan kaikissa tilastollisesti merkitsevässä analyysissä aavistuksen korkeampi. Samalla voidaan päätellä, että aivoverenvuotoriski on näissä tarkasteluissa alhaisempi. Riskien suuruuksien eroa ei voida kuitenkaan arvioida, vaan asian selvittämiseksi tulisi tutkia myös aivoverenvuotoja erikseen. Tutkimuksen vahvuutta heikentävänä tekijänä on tosin aivoverenvuotopotilaiden vähäinen määrä aineistossa.

Tutkimuksessa havaittua GFRe:n ja kreatiniinin tilastollisesti merkitsevää yhteyttä aivohalvausriskiin voidaan pitää vahvana. On mahdollista, että myös alkava munuaisten vajaatoiminta

ja lievästi kohonnut kreatiniiniarvo ovat riskitekijöitä aivohalvaukselle. Asian varmistaminen vaatii kuitenkin vielä lisätutkimuksia.

7 LÄHDELUETTELO

Ala-Houhala, I., . *Proteinuria* 2013. [Online]

Available at: http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_haku=proteinuria

Aro, A., *Homokysteiini* 2013. [Online]

Available at: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=skr00053

Aronow, W., Acute and chronic management of atrial fibrillation in patients with late-stage CKD. *Am J Kidney Dis*, 2009, Vuosik. 53, p. 701–710.

Casas, J. P., Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from Mendelian randomisation. *Lancet*, 2005 Vuosik. 365, p. 224–232.

Clarke, R., Armitage, J., Lewington, S. & Collins, R., B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration: Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: a review of the design and power of the large randomized trials. *Am Heart J*, 2006, Vuosik. 151, p. 282–287.

Cockcroft, D. W. & Gault, M. H., Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976; 16(1), pp. 31–41.

Coresh, J. ym., Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA*, 2007; 298(17), pp. 2038–2047.

Ellama, T. J. & Chico, T. J., Phosphate: The new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis*, 2012; Issue 2, p. 310–318.

Escardio., *SCORE, European high risk chart*. 2012 [Online]

Available at: <http://www.escardio.org/communities/EACPR/Documents/score-charts.pdf>

Grubb, A. ym., Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*, 2005; 51(8), pp. 1420–1431.

Hankey, G. J. & Eikelboom, J. W., Homocysteine levels in patients with stroke: clinical relevance and therapeutic implications. *CNS Drugs*, 2001; 15(6), pp. 437–443.

Hanyu, N. ym., Characterization of cysteine and homocysteine bound to human serum transthyretin. *Clin Chim Acta*, 2010; Vuosik. 403, p. 70–75.

Harmoinen, A., Ylinen, E. & Ala-Houhala, M., Kystatiini C–uusi merkkiaine munuaisten lievän vajaatoiminnan osoittamiseen. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 2002; 118(10), pp. 1015–1020.

Hernesniemi, J., Aivoverisuonitaudit. Teoksessa: *Kirurgia*. Porvoo: Duodecim 2010; pp. 1150–1159.

Hippisley-Cox, J. ym., Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*, 2008; Vuosik. 336, pp. 1475–82.

Huslab., *Homokysteiini, plasmasta*. 2014 [Online]

Available at: http://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=1867&terms=homokysteiini

Huslab, *Insuliini, seerumista*. 2014 [Online]

Available at: http://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=1701&terms=insuliini

Huslab, *Kreatiniini, plasmasta*. 2014. [Online]

Available at: http://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=4600&terms=krea

Huslab, *Kystatiini C, plasmasta*. 2014. [Online]

Available at: http://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=4507&terms=kystatiini

Huslab, *Urea, plasmasta*. 2014. [Online]

Available at: http://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=4534&terms=urea

Häppölä, O., Enkefaliitit. Teoksessa: *Lääkärin käsikirja*. 2013; s.l.:s.n.

Inker, L. A. ym., Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*, 2012; 367(1), pp. 20-29.

Jin-Biao, Z. ym., Serum cystatin C and cerebral microbleeds in patients with acute cerebral stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2014; 21(2), p. 268–273.

Kouri, T. & Ikäheimo, R., *GFR-laskuri*. 2014. [Online]

Available at: http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_haku=grf

Kurl, S. ym., Plasma N-terminal fragments of natriuretic peptides predict the risk of stroke and atrial fibrillation in men. *Heart*, 2009; pp. 1067-1071.

Kurl, S. ym., Cardiac power during exercise and the risk of stroke in men. *Stroke*, 2004; Vuosik. 36, pp. 820-824.

Kurl, S. ym., Metabolic Syndrome and the Risk of Stroke in Middle-aged Men. *Stroke*, 2006; Vuosik. 37, pp. 806-811.

Lamb, E. & Prince, C. P., *Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 2012; 5. edition toim. St. Louis: Elsevier-Saunders.

Lee, M. ym., Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ*, 2010; Vuosik. 341, p. 4249.

Levey, A. S., Greene, T., Kusek, J. W. & Beck, G. J., A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*, 2000; 11(155A), p. Abstract.

Levey, A. S. ym., A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009; 150(9), pp. 604-612.

Li, N. ym., Cystatin C, Associated With Hemorrhagic and Ischemic Stroke, Is a Strong Predictor of the Risk of Cardiovascular Events and Death in Chinese. *Stroke* 2007; Vuosik. 38, pp. 3287-3288.

Li, Y., Meng, L., Li, Y. & Sato, Y., Associations of serum C-peptide level with body fat distribution and ever stroke in nondiabetic subjects. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 2014; 23(3), pp. 163-169.

Ltd, C., *Welcome to the QRISK®2-2014 risk calculator*. 2014. [Online]

Available at: <http://www.qrisk.org/index.php>

- Manolescu, B. N. ym., Homocysteine and vitamin therapy in stroke prevention and treatment: a review. *Acta Biochim Pol.*, 2010; 57(4), pp. 467-77.
- Matsushita, K. ym., Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*, 2012; 307(18), pp. 1941-1951.
- Members, I. G. O. C. K. D. G. D. W. G., Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.*, 2013; 158(11), pp. 825-830.
- Moe, S. M., Klotho, a Master Regulator of Cardiovascular Disease?. *Circulation*, 2012; Vuosik. 125, pp. 2181-2183.
- Ninomiya, T. ym., Proteinuria and Stroke: A Meta-analysis of Cohort Studies. *American Journal of Kidney Diseases*, 2009; 53(3), p. 417-425.
- Nygård, O. ym., Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. 1995; 274(19), pp. 1526-1533.
- Ovbiagele, B. ym., Low Glomerular Filtration Rate, Recurrent Stroke Risk, and Effect of Renin-Angiotensin System Modulation. *Stroke*, 2013; Vuosik. 44, pp. 3223-3225.
- Pasternack, A., *Nefrologia*. Tampere: Duodecim 2012.
- Pezzini, A., Del Zotto, E. & Padovani, A., Homocysteine and cerebral ischemia: pathogenic and therapeutical implications.. *Curr Med Chem*, 2007; 14(3), pp. 249-263.
- Roine, R. O., *Aivoinfarkti*. s.l.:Lääkäriin käsikirja 2013.
- Ryhmä, H., Korvaako kystatiini C kreatiniinin munuaistoiminnan mittarina?. *Suomen Lääkärilehti*, 2012; 67(7), pp. 493-497.
- Ry, M.-j. m., *Krooninen munuaisten vajaatoiminta ja kliininen ravitsemushoito*. 2009. [Online] Available at: http://www.musili.fi/files/512/munuaisten_vajaatoiminta_ja_kliininen_ravitsemushoito.pdf
- Saha, H., *Suurentunut kreatiniiniarvo, eGFR ja munuaisten toiminnan tutkiminen*. s.l.:Lääkäriin käsikirja 2013.
- Salonen, J. T., Is there a continuing need for longitudinal epidemiologic research? The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Clin Res.* 1988; pp. 46-50.
- Salonen, J. T. ym., HDL, HDL2, and HDL3 subfractions, and the risk of acute myocardial infarction: a prospective population study in eastern Finnish men. *Circulation*, 1991; Issue 84, pp. 129- 139.
- Soinila, S., Kaste, M. & Somer, H., *Neurologia*. Jyväskylä: Duodecim 2006.
- Terti, R., Dialyysipotilas perusterveydenhuollossa. Teoksessa: *Lääkäriin käsikirja* 2013. s.l.:s.n.
- THL, *FINRISKI-laskuri*. 2014. [Online] Available at: <http://www.thl.fi/fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit/finriski-laskuri>
- Toyoda, K., *Risk of Stroke in Kidney Disease*. 2013.Basel: Karger.

Toyoda, K. & Ninomiya, T., Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *The Lancet neurology*, 2014; 13(8), p. 823–833.

Työryhmä, S. L. D. j. S. N. Y. r. a., *Aivoinfarkti*. 2011. [Online]
Available at: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/hoi/hoi50051.pdf>

UK, K. r., *Protein in urine (proteinuria)*. 2008. [Online]
Available at: <http://www.nhs.uk/Livewell/Kidneyhealth/Documents/protein%20in%20urine.pdf>

Uotila, L., *Proteiini, vuorokausivirtsasta*. 2014. [Online]
Available at: http://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=2513&terms=du-prot

Uotila, L., Kouri, T., Honkanen, E. & ym, Munuaisten toiminnan arviointi CKD-EPI-yhtälöllä. *Aikakauskirja Duodecim*, 2014; 130(15), pp. 1479-80.

Xie, P. ym., CDK-EPI equation may be the most proper formula based on creatinine in determining glomerular filtration rate in Chinese patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*, 2013; 45(4), pp. 1057-1064.

Xun, P., Wu, Y., He, Q. & He, K., Fasting insulin concentrations and incidence of hypertension, stroke, and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98(6), pp. 1543-1554.